

CYTONOCIVITÉ GANGLIONNAIRE d'UN MÉLANOME HUMAIN pour le COBAYE

THÈSE

présentée

la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 22 Novembre 1968

pour obtenir

Le DOCTORAT d'UNIVERSITÉ

Section PHARMACIE

par

Priscille DIVRY - ROUTIER

Ex Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Sérologie,

Certifiée de Biochimie dynamique

Née le 10 Avril 1937

à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0006

CYTONOCIVITÉ GANGLIONNAIRE d'UN MÉLANOME HUMAIN pour le COBAYE

THÈSE

présentée

la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 22 Novembre 1968

pour obtenir

Le DOCTORAT d'UNIVERSITÉ

Section PHARMACIE

par

Priscille DIVRY - ROUTIER

Ex Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Sérologie,

Certifiée de Biochimie dynamique

Née le 10 Avril 1937

à LYON



FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - SANTY - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY -
BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX - CHAMBON .

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiopho- nologie

MM.L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. TIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du 1er Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale de Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie Médicale
J. TRAEGER	Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine Générale

MM. J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine Générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
X	Pathologie chirurgicale

(1) Professeur à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
J. P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique
R. MORNEX	Médecine Générale
J. O. PEYRIN	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J. P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine Générale
D. FRIES	Médecine Générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie

MM. D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J. C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J. J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J. A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L. C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J. L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J. C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie- Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie Générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-Radiologie
B. SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
M. DUMONT	Obstétrique
A. NOTTER	Généologie-Obstétrique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSÉ	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J. L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur THIERS
- Assesseurs : M. le Professeur DORCHE
M. le Professeur BADINAND
M. le Professeur agrégé GERMAIN
Monsieur COTTE

A JEAN-JACQUES

A GERY ET JEAN-BAPTISTE ; leur contestation permanente
et leur joie de vivre sont un des piments de notre vie.

A MON PERE.

Sa grande bonté, sa large culture, et les trésors de sa bibliothèque ont marqué mon enfance.

A MA MERE.

Elle a su, dosant humour et tendresse, faire de la maison, ce lieu privilégié, accueillant et tonique.

- Qu'ils trouvent, tous deux ici, un témoignage d'affection et de reconnaissance.

A GAL ET CARMEN ; LIVANE ET JEAN ;

AIRY ET MIREILLE

En témoignage de mon affection fraternelle.

A JEAN BERAUD.

A MIREILLE NOTT.

A TOUTE MA FAMILLE .

A TOUS MES AMIS .

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

Nous lui savons gré de nous avoir confié ce sujet qui lui est cher. Il a dirigé toutes nos recherches, nous guidant et nous conseillant sans relâche. Nous espérons ne pas avoir déçu la confiance qu'il nous a témoignée.

Nous l'assurons de notre profond respect et ne saurions assez lui exprimer ici toute notre gratitude et notre attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DORCHE .

Nous avons particulièrement apprécié son dévouement tant à la Faculté qu'à l'Hôpital. Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil bienveillant et nous le remercions vivement de l'intérêt qu'il nous a porté en acceptant de nous juger.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BADINAND.

Il fut notre premier maître à l'Hôpital puis notre maître à la Faculté. Il nous fait aujourd'hui le grand honneur de juger notre thèse. Nous le prions de trouver ici l'assurance de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE D. GERMAIN

Nous sommes heureuse de le compter parmi nos juges.

Nous avons trouvé auprès de lui l'accueil le plus bienveillant. Ne ménageant pas son temps, il nous a fait profiter de sa compétence pour la partie cytologique de ce travail.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR J. COTTE

Nous faisons partie de son équipe depuis deux ans bientôt.

Nous avons pu apprécier ses légendaires qualités d'organisateur et son activité inlassable alliée à un enthousiasme communicatif. Nous avons trouvé auprès de lui en toutes circonstances, appui et conseils judicieux. Nous sommes heureuse de pouvoir l'assurer ici de notre reconnaissance et de notre attachement.

AU DOCTEUR JEAN FAYOLLE

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a pris à ces recherches et de son aide précieuse dans la partie expérimentale et iconographique de ce travail. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

AU DOCTEUR ODILE GENTILHOMME

qui a bien voulu nous accueillir et nous guider avec bienveillance et compréhension. Nous la remercions de sa constante gentillesse et de son enseignement qui nous a été précieux.

INTRODUCTION

Le laboratoire de la Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie, étudie les modifications des aspects cytologiques du ganglion lymphatique drainant la patte postérieure d'un cobaye, préparé et déclenché par injection d'un produit immunogène

Le schéma expérimental est simple: on injecte l'antigène dans la semelle plantaire droite à deux ou trois reprises, le cobaye ayant été préparé ou non par une injection préalable. On note

- La possibilité d'un choc, primaire ou de réinjection,
- Celle d'un volumineux oedème du pied avec ulcération dorsale à la réinjection

On sacrifie l'animal trois ou quatre jours après la dernière injection. A l'autopsie, il existe une adénopathie inguinale et iléolombaire. La première est unilatérale, la seconde est souvent bilatérale, certainement par anastomoses lymphatiques liant le côté injecté au côté témoin.

Suivant la nature des antigènes solubles expérimentés, un étalement par apposition colorée au Giemsa montre une hyperplasie réticulaire, une réaction lymphocytaire ou une réaction plasmocytaire "type sécrétoire".

Ayant pu disposer d'une volumineuse métastase ganglionnaire d'un mélanome humain, nous avons voulu examiner les modalités de la réaction expérimentale, dans l'espoir de pouvoir la suivre plus facilement grâce à son marquage par la mélanine.

Les résultats observés nous ont paru assez intéressants pour faire l'objet de notre travail.

En effet :

- 1°- Le ganglion , siège de la métastase mélanique s'est avéré capable de provoquer des réactions d'allure très spéciale .
- 2°- Le fait cytologique essentiel est la réaction de type plasmocytaire sécrétoire que suscite ce tissu néoplasique.
- 3°- Le vieillissement (à + 4°C) de ce tissu en modifie les propriétés immunogènes comme si disparaissait un facteur biologique labile.
- 4°- La phagocytose de la mélanine s'effectue de façon différente suivant l'âge de la préparation. Elle est intense si celle-ci est fraîche; elle est atténuée par le vieillissement.

Le but de notre travail est d'exposer ces faits et de les discuter à la lumière des données générales sur l'immunologie des tumeurs.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

ET

RESULTATS

CHAPITRE I

TECHNIQUE EXPERIMENTALE ET RESULTATS

A. TECHNIQUE EXPERIMENTALE

1. L'Antigène

L'Antigène est la métastase ganglionnaire du mélanome du talon chez une femme dont voici l'observation résumée :

Madame LA. . . , 80 ans, a été suivie pendant une année à la Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie. A l'entrée , on constate l'existence, au talon gauche, de nodules multiples, noirs, un peu suintants ; leur apparition daterait d'environ quatre mois . Au tiers supérieur de la cuisse existe un volumineux ganglion (un gros poing) indolent, dur, mobilisable. On note aussi une petite adénopathie inguinale. Aucune tentative chirurgicale n'est faite en raison de l'extension des lésions. On essaie un traitement par le soufre 35 bien supporté. Le volume du ganglion tend à diminuer. Des nodules cutanées apparaissent autour du complexe primitif.

Quelques mois plus tard le ganglion de la cuisse est relativement mobilisable, la malade présente un état stuporeux. On pratique l'ex-rèse du ganglion.

Compte-rendu histologique (professeur MOULIN)

" Fragments entièrement envahis par des nappes compactes de cellules mélanoblastiques présentant de fréquentes monstruosité. Il existe une quantité considérable de mélanine en grosses mottes qui gêne la lecture de la

coupe. Des cellules malignes sont observées à l'intérieur des capillaires".
 "Aspect de Mélanome malin".

Un mois plus tard, installation d'un coma progressif entraînant la mort.

Vérification : Métastase nodulaire cérébrale , poumon anthracosique , lobedroit du foie avec pigmentation mélanique diffuse sans nodules. Les métastases cérébrales sont liquéfiées (autopsie précoce).

Le ganglion métastatique énorme, gros comme un poing, est entièrement noir. A la coupe, il s'écoule un liquide noir semblable à l'encre de Chine mais poisseux.

On utilise ce liquide et le stroma ganglionnaire broyé au mortier, dilué approximativement au 1/10e dans du sérum physiologique stérile. Pour éviter une contamination microbienne, on ajoute quelques gouttes de chloroforme. Ce broyat est conservé en flacons bien bouchés, en chambre froide, à + 4°C

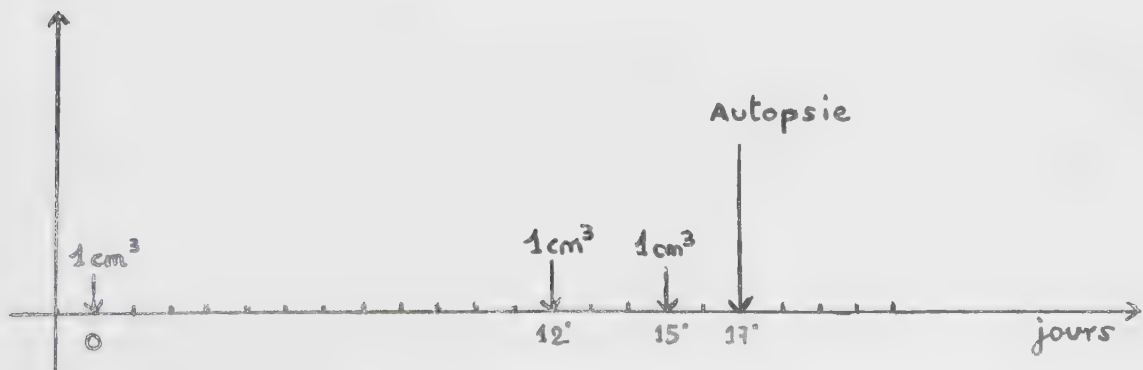
2. Méthode de préparation des animaux

Notre expérience a porté sur 30 cobayes, soumis à un régime normal, et répartis ainsi :

- injection de broyat de mélanome : 19 cobayes dont 6 albinos.
- injection de choroïde de grenouille : 3 cobayes dont 3 albinos.
- injection d'antigènes divers : 8 cobayes.

De plus nous avons repris des travaux antérieurs sur le sérum humain normal et refait quelques injections de sérum frais et vieilli.

Chronologie des injections



La première injection, bien que douloureuse, provoque peu de réactions de l'animal, celui-ci rétracte sa patte et crie.

La réinjection au 12ème jour donne

1° - une réaction immédiate :

- prurit pratiquement constant de la région injectée; l'animal mordille sa patte
- parfois choc général avec secousses cloniques, cris, mais ni défécation ni miction Pas de collapsus, pas de mort

2° - des réactions tardives, notamment au 13ème et au 14ème jour :
un oedème local qui se résorbe spontanément

La deuxième réinjection (15ème jour) entraîne une réaction immédiate identique, mais plus nette, surtout en ce qui concerne le prurit qui est très violent De plus l'oedème réapparaît s'il s'était résorbé.

3 Vérification

Au 17ème ou au 18ème jour, on sacrifie les animaux et on les vérifie immédiatement

- a) viscères : foie et rate normaux; plaques de Peyer intactes.
- b) ganglions : initialement nous avons vérifié les ganglions inguinaux et lombaires Nous avons pu constater que ces derniers sont de peu d'intérêt; ils ne sont jamais atteints en cas d'intégrité des ganglions inguinaux; et la cytologie des deux groupes ganglionnaires est identique. On peut noter chez 5 cobayes sur 30 l'absence de réactions ganglionnaires

4. Examen microscopique

L'expérimentation sur le mélanome a porté au départ sur 19 cobayes Au point de vue cytologique les ganglions de 16 cobayes furent étudiés selon la technique classique des "appositions" ou "empreintes sur lame" Ces empreintes sont colorées au May Grunewald Giemsa

B. RESULTATS

1. BROYAT DE MELANOME

L'Antigène est donc le broyat de mélanome tel que nous l'avons décrit en A. 1

a)- Etude de cytonocivité première (injection unique)

Cet essai a porté sur un lot de 5 cobayes ayant reçu une injection unique et sacrifiés 48 ou 72 heures après.

La cytologie ganglionnaire est peu modifiée. On observe une prédominance lymphocytaire banale.

Les frottis sont constitués en majorité (85 %) de lymphocytes adultes avec chromatine en mottes assez dense et un cytoplasme limité , sans accentuation notable de la basophilie. Le reste de la formule est représenté par des stades un peu plus jeunes: prolymphocytes, quelques lymphoblastes. Les plasmocytes sont très rares, 1 % dans l'ensemble. Le tissu ganglionnaire a une composition cytologique normale. Pas de réaction macrophagique et les grains de mélanine peu nombreux sont le plus souvent épars.

b)- Mélanome "Frais" (3 injections successives)

L'expérimentation a porté sur 13 cobayes : 8 normaux et 5 albinos. La cytologie des ganglions de ces deux groupes est identique: on note une prédominance plasmocytaire nette.

L'empreinte ganglionnaire met en évidence un tissu en pleine activité sécrétoire. Celle-ci se manifeste par une très importante plasmocytose qui représente jusqu'à 50 % de la formule et qui comporte tous les stades évolutifs de cette lignée. En outre, les cellules paraissent "engluées" par une substance bleutée qui correspond à une intense cytoclasie des éléments sécrétoires. Les limites des cellules s'en trouvent estompées.

A côté des lymphocytes d'aspect normal, de nombreux autres ont une nette tendance plasmocytaire qui se marque par le dessin plus structuré des mottes chromatiniennes et par l'abondance plus grande d'un cytoplasme nettement basophile. Par contre, les mitoses ne sont pas en nombre augmenté; il y a donc plus une transformation qualitative du tissu lymphoïde dans le sens plasmocytaire sécrétoire qu'une prolifération de cellules lymphoblastiques.

Au faible grossissement, on repère d'assez nombreux macrophages bourrés de grains de mélanine : 2 à 10 macrophages par champ (x 100). Il ya également des grains de mélanine épars qui, le plus souvent, apparaissent groupés en petits amas et semblent alors provenir des frag-

ments détachés de macrophages. De telle sorte que la majorité de la mélanine paraît intra-cellulaire. Les grains de mélanine de taille variable (jusqu'à 2μ) gardent une teinte très noire et un contour très régulier

c)- Mélanome "Vieilli" (3 injections successives)

L'expérimentation a porté sur 6 cobayes : 4 normaux, 2 albinos, qui ont réagi de manière superposable.

On emploie un antigène "vieilli" c'est-à-dire conservé de 15 jours à 3 semaines à $+4^{\circ}\text{C}$

Au point de vue cytologique, les empreintes ganglionnaires montrent toutes une hyperplasie surtout lymphoïde, avec petits lymphocytes à chromatine dense en mottes mais à cytoplasme, lorsqu'il est visible, nettement basophile avec détachement de petits fragments par cytoclasie. Très peu de plasmocytes vrais mais quelques cellules jeunes hyperbasophiles (2 à 3 %) avec de rares mitoses.

Quelques macrophages avec quelques rares grains de mélanine. Peu de grains de mélanine libre. Ces grains libres ou intracellulaires sont en général petits, mais de coloration noire et bien limitée.

2. CHOROÏDE D'OEIL DE GRENOUILLE

L'Antigène est ici constitué par le broyat de globes oculaires de grenouille (4 globes oculaires). Ce broyat est mis en suspension dans du sérum physiologique stérile, additionné de chloroforme, et conservé à $+4^{\circ}\text{C}$. La dilution finale est approximativement au 1/10ème.

Cet antigène est injecté selon le protocole classique décrit en A. 2 (trois injections successives).

L'expérimentation a porté sur 3 cobayes albinos. Les réactions à la deuxième réinjection furent assez violentes, collapsus et mort d'un animal dans les 24 heures.

La cytologie ganglionnaire porte sur les ganglions iliaques et inguinaux de ces 3 cobayes.

Elle montre une tendance lymphocytaire, une réaction macrophagique importante. Les grains de mélanine sont plus ou moins altérés, quelquefois isolés. Tous les frottis examinés montrent une activité nette du tissu lymphoïde. Fond d'hyperplasie lymphoïde, plasmocytose autour de 2 % et quelques cellules plus jeunes, lymphoblastiques ou quelques rares cellules jeunes hyperbasophiles parfois en mitose; par endroits, le fond de la préparation est bleuté, tapissé de cette fragmentation cytoplasmique lymphoplasmocytaire.

Pratiquement pas de mélanine éparse. Par contre quelques macrophages

volumineux à contenu polymorphe ; débris nucléaires, rares grains noirs de mélanine bien limités mais nombreuses images de coloration grise plus ou moins intense, parfois confluyente, mal limitée, qui paraît probablement liée à une altération progressive de la structure de ces grains

3 SÉRUM HUMAIN

Dans le cadre général de nos expérimentations sur le ganglion du cobaye, nous avons fréquemment employé comme immunogène le sérum humain normal. Dans ce travail, comme pour le mélanome, injection à un ou à 3 reprises, de sérum frais ou vieilli

Sérum "frais" : c'est-à-dire séparé rapidement des globules et injecté
----- moins de 5 heures après le prélèvement

Sérum "vieilli" : c'est-à-dire conservé à + 4°C, pendant 48 heures.

a) Etude de nocivité première (injection unique)

La cytologie ganglionnaire est peu ou pas modifiée Les frottis sont essentiellement lymphoïdes , sans transformation tissulaire notable.

b) Sérum "Frais" (3 injections successives)

Les empreintes ganglionnaires reflètent des ganglions très modifiés et actifs Fond de petits lymphocytes à cytoplasme basophile presque dépassé par la participation plasmocytaire (autour de 30 %) avec d'abondantes "cytoclasies" et quelques éléments plus jeunes et d'assez rares cellules réticulaires hyperbasophiles non plasmocytaires A noter une éosinophilie marquée, une petite mastocytose et quelques polynucléaires neutrophiles et basophiles

c) Sérum "Vieilli" (3 injections successives)

La cytologie ganglionnaire montre des ganglions encore assez actifs, fond lymphoïde, assez nette plasmocytose, (autour de 10 % et une transformation lymphoïde en cellules jeunes hyperbasophiles avec quelques mitoses parfois même lymphoblastiques

4 TISSUS PATHOLOGIQUES

Enfin, nous avons utilisé comme troisième type d'immunogène des tissus malins provenant :

- d'une réticulose maligne humaine,
- d'un Sarcome de Rous, tumeur maligne de la poule.

a) Broyat de tumeur provenant d'une réticulose maligne chez l'homme.

L'expérimentation a porté sur 4 cobayes. L'antigène est préparé de la même manière que précédemment, et les cobayes injectés suivant la chronologie classique.

Les empreintes ganglionnaires montrent une tendance nécrotique marquée. Fond de cellules réactionnelles surtout lymphoïdes avec quelques rares lymphoblastes et quelques plasmocytes. Les macrophages sont assez nombreux, quelques lymphoblastes parfois en mitose.

b) Broyat de tumeur provenant d'un sarcome de ROUS.

L'expérimentation a porté sur 4 cobayes. L'injection a provoqué une hyperplasie des ganglions des cobayes ; au point de vue cytologique, la plupart des frottis sont très nécrotiques. Cependant on peut noter une dominante lymphoïde surtout lymphocytaire avec quelques lymphoblastes parfois en mitoses. Rares plasmocytes. Quelques cellules jeunes hyperbasophiles. Assez nette mastocytose et quelques rares macrophages.

Ces différentes images cytologiques (cf. photographies) montrent que les ganglions de cobayes ont réagi de manière différente selon l'Ag injecté, et d'une manière très schématique, on peut distinguer 3 types de réponse.

1°) Réaction de type lymphoplasmocytaire sécrétoire.

C'est un type de réponse ganglionnaire, obtenu ici avec 3 injections d'un Ag humain "frais" (mélanome, sérum), que l'on peut rattacher à une réaction immunitaire de type secondaire mettant en jeu les cellules immunocompétentes. C'est-à-dire : lymphocytes en transformation, cellules jeunes hyperbasophiles, souvent en mitoses, forte plasmocytose avec caractère sécrétoire (vacuoles), participation plus ou moins nette, selon les conditions, des cellules réticulaires. Réaction macrophagique (cette stimulation macrophagique dans le cas précis du mélanome est assez importante).

2°) Réaction à dominante lymphocytaire.

Il s'agit ici d'une réaction d'hyperplasie lymphoïde obtenue avec trois

injections d'un Ag humain "vieilli" ou de l'Ag : "mélanine animale". Sa traduction cytotologique s'appuie essentiellement sur la lignée lymphocytaire qui est augmentée quantitativement et peu modifiée qualitativement; les lymphocytes adultes sont largement majoritaires et sans aspect de transformation immunitaire notable

Il semble, dans le premier cas, que l'atténuation des capacités de l'immunogène ne permet plus de déclencher les modifications cellulaires de type immunité secondaire; il en est de même dans le 2ème cas, avec en plus, une composante macrophagique assez importante suscitée par la qualité même de la substance mélanique injectée.

- 3°) Une réaction ganglionnaire un peu différente avec les tissus pathologiques type réticulose. Ici pas de stimulation importante de la plasmocytose, mais une réaction plus lymphoblastique que sécrétoire. Mais le nombre restreint de documents exploités ne nous permet pas une description plus poussée de cet état réactionnel.

CONCLUSION

Ayant au début de ces expériences, observé des réactions ganglionnaires intéressantes dans le cas du mélanome, nous avons essayé de déterminer grossièrement ce qui, dans la mosaïque antigénique du mélanome humain pouvait être responsable des réactions obtenues. Le broyat de mélanome utilisé possède la triple caractéristique d'être :

- un tissu humain,
- un tissu mélanique,
- un tissu cancéreux.

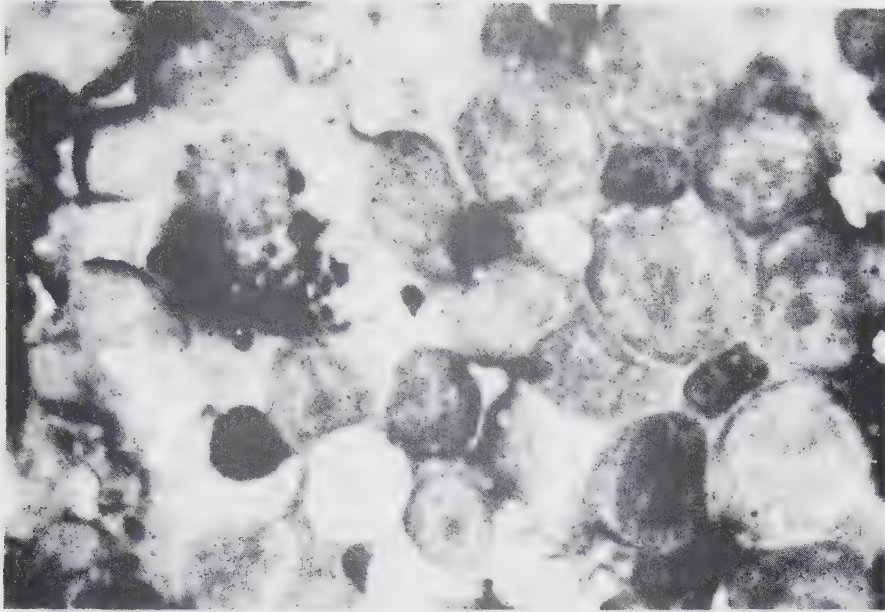
Nous avons donc comparé nos réactions avec celles

- du sérum humain normal, dont nous connaissons déjà la grande antigenicité pour l'animal d'expérience;
- du tissu mélanique normal (chorofde de grenouille);
- de tissus malins humains ou animaux.

Au point de vue cytotologique, plusieurs observations ressortent de ces comparaisons:

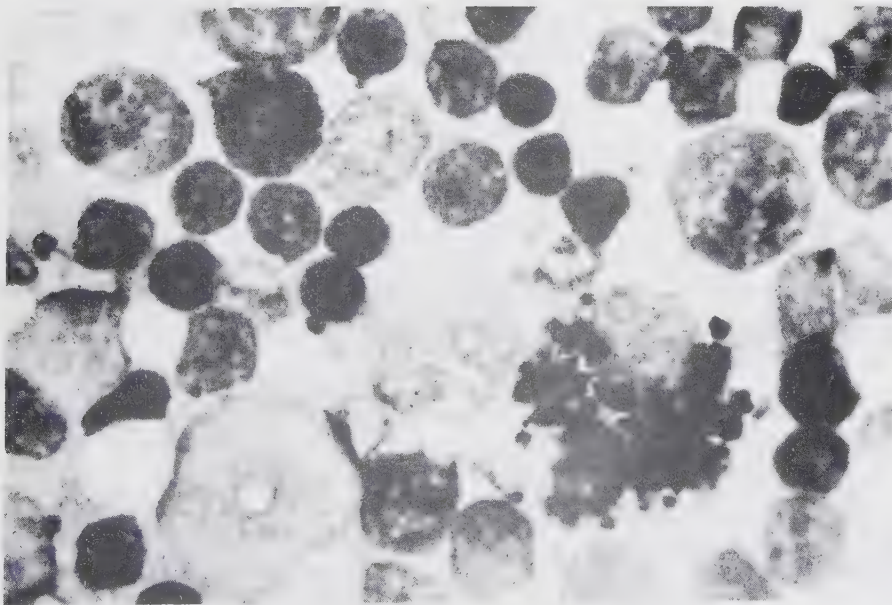
- 1°) le mélanome ne possède pas, semble-t-il, de nocivité directe.
- 2°) le mélanome "frais" injecté à 3 reprises entraîne une réaction lymphoplasmocytaire de type immunité secondaire, c'est-à-dire est capable d'induire des modifications cytotologiques considérées comme liées à une sécrétion d'anticorps.

- 3°) le mélanome "vieilli" donne une réaction très atténuée, voire même une réaction lymphocytaire banale, comme si le vieillissement avait détruit ou dégradé un "pouvoir" antigénique labile,
- 4°) le sérum humain se comporte comme le mélanome : différence cytologique entre le sérum "frais" et "vieilli" et nous poursuivons, actuellement, nos investigations sur l'influence possible du complément dans l'atténuation de ces réactions.
- 5°) le tissu mélanique non pathologique suscite une réaction macrophagique mais pas de réponse immunitaire. De plus, la morphologie de la mélanine dans les macrophages est différente : les grains sont moins nets, de couleur moins noire. Cependant, devant cette différence de morphologie, de comportement entre mélanine naturelle et pathologique, il faut rappeler la diversité des mélanines naturelles. Il est possible que, bien qu'apparemment semblables, ces deux corps aient des différences structurales qui expliquent cet aspect d'altération observé au microscope.
- 6°) la réaction plasmocytaire sécrétoire n'est pas retrouvée dans les quelques expériences sur les deux sortes de tissus de réticulose; ceux-ci réagissent de manière superposable, en entraînant une nécrose importante et une réaction moins sécrétoire que lymphoblastique.



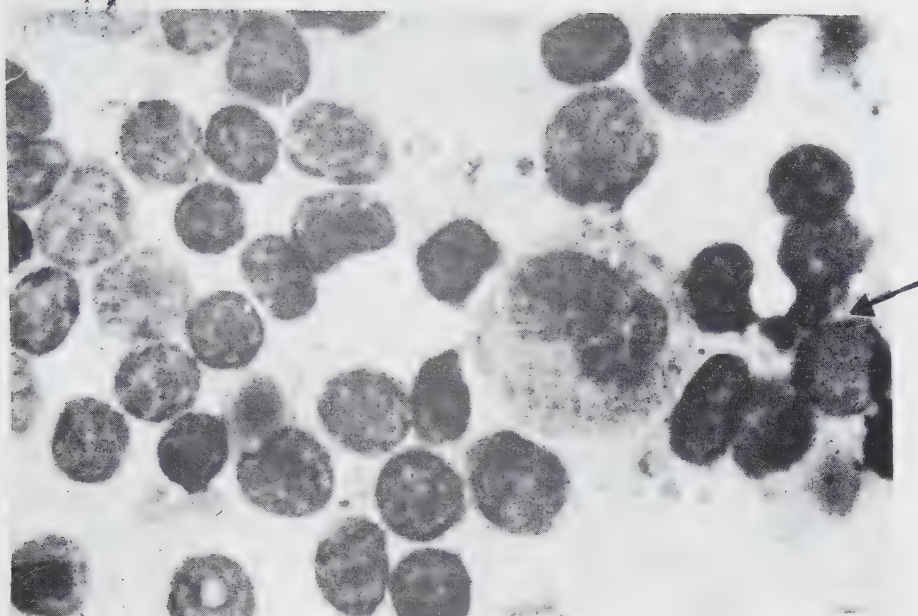
BROYAT DE MELANOME FRAIS : (3 injections)

Fond lymphocytaire et plasmocytaire à tous les stades;
mélanine abondante en majorité phagocytée par les macrophages.



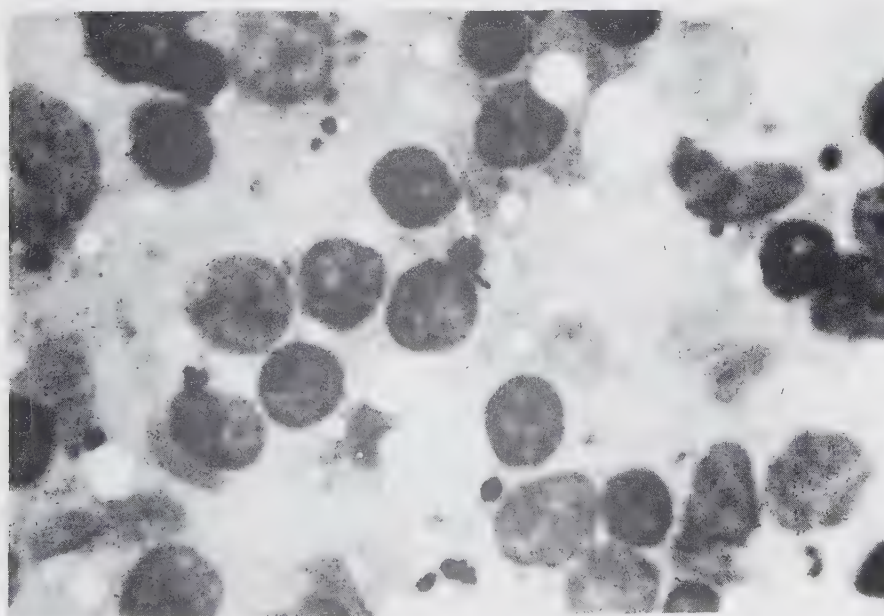
BROYAT DE MELANOME FRAIS : (3 injections)

Fond lympho-plasmocytaire. Macrophage bourré de
grains de mélanine,



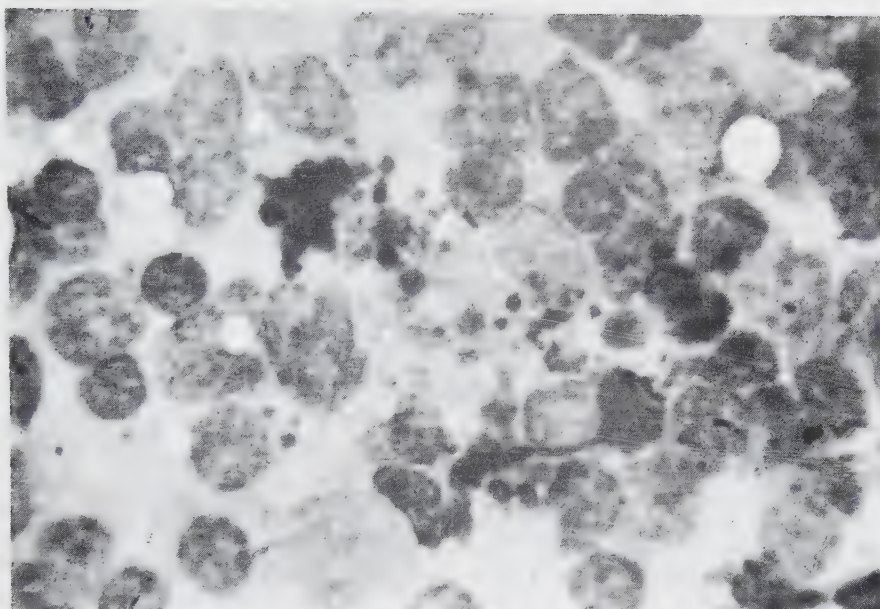
BROYAT DE MELANOME VIEILLI (+ 4° c. 15j.) 3 injections

Composition lymphocytaire avec discrète participation plasmocytaire et réticulaire, les grains de mélanine (↑) sont peu nombreux et épars.



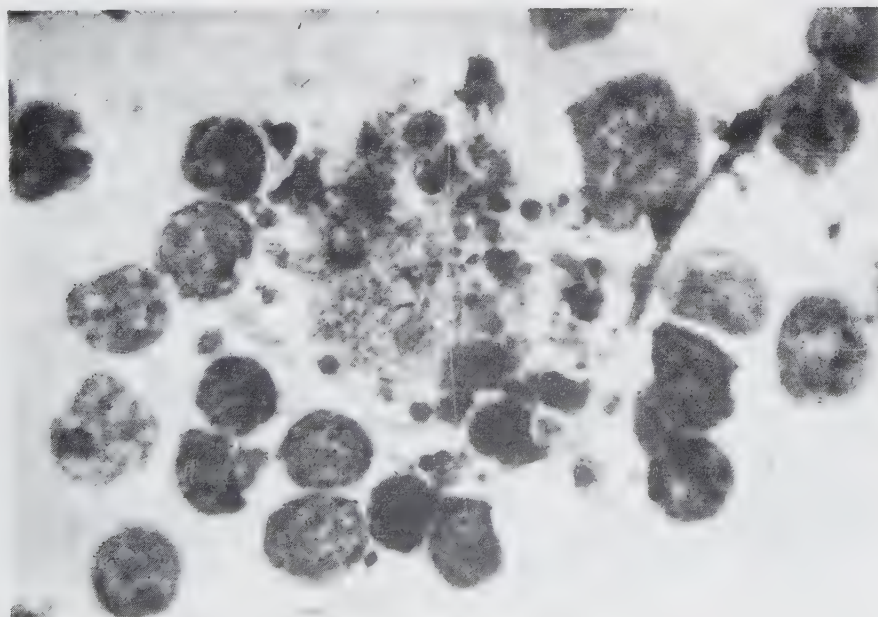
BROYAT DE MELANOME : (injection unique)

Fond lymphocytaire adulte sans participation plasmocytaire grains de mélanine épars.



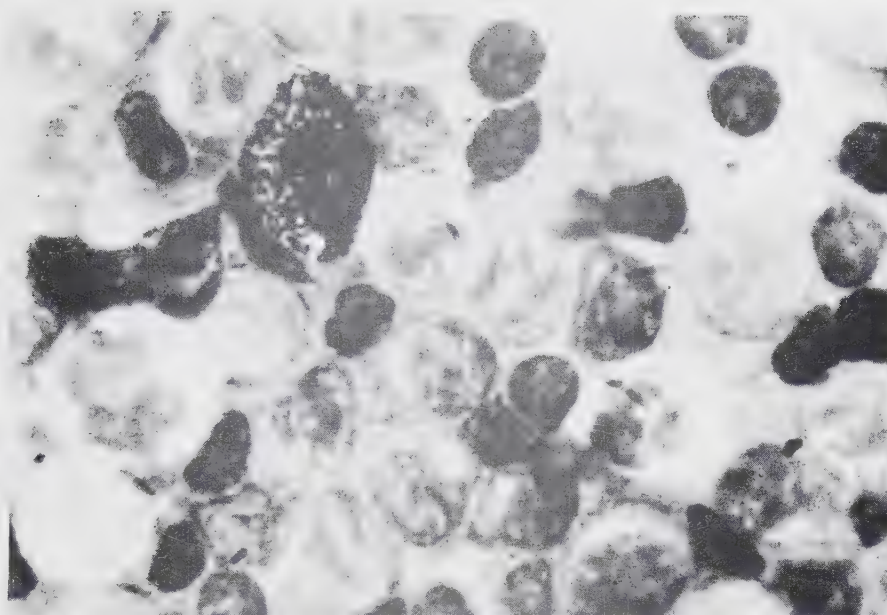
MELANINE DE CHOROÏDE DE GRENOUILLE : (3 injections)

Fond lymphocytaire, macrophage empli de grains de mélanine altérée.



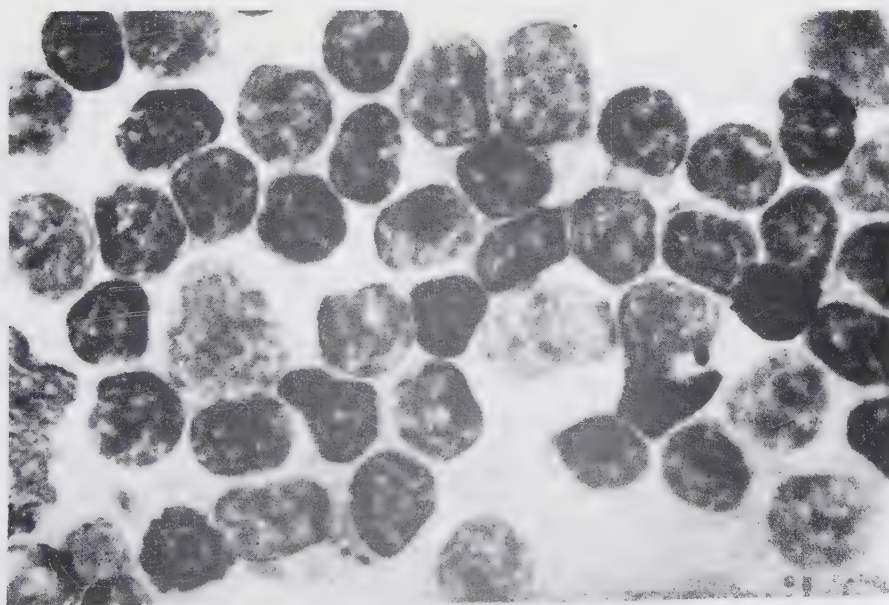
MELANINE DE CHOROÏDE DE GRENOUILLE : (3 injections)

Volumineux macrophage bourré de grains de mélanine, de taille et de coloration variable; aspect paraissant lié à une altération progressive de leur structure.



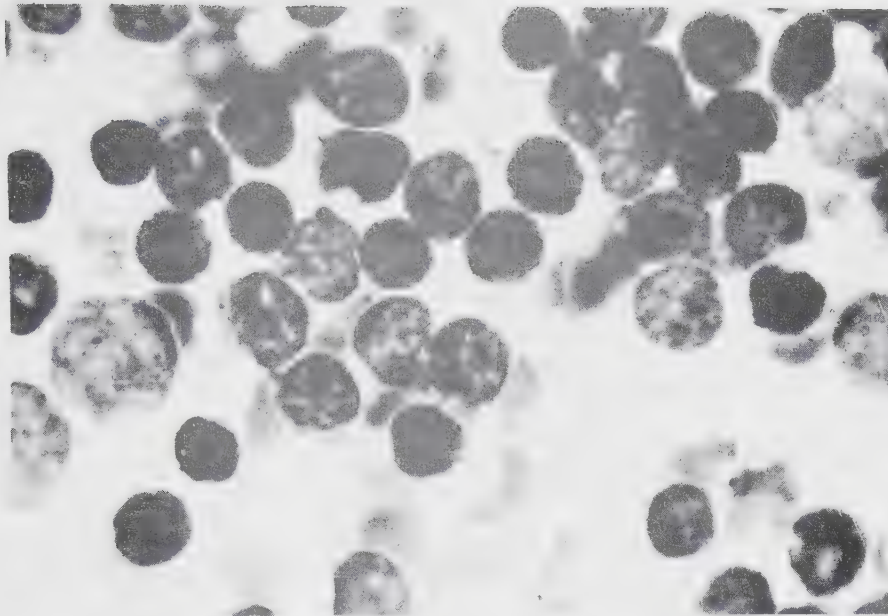
SERUM HUMAIN NORMAL. sérum frais. (3 injections)

Participation plasmocytaire nette avec représentation de tous les stades de la lignée.



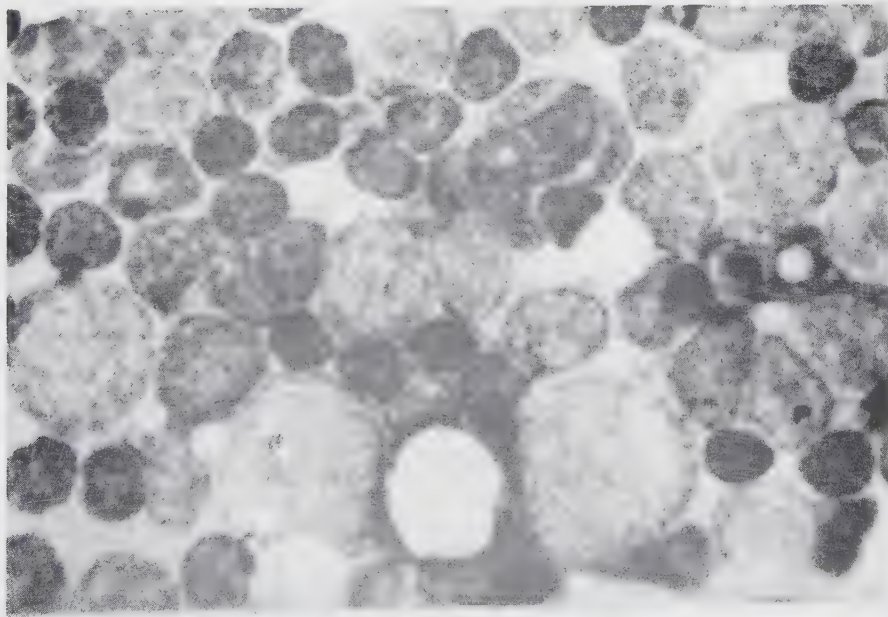
SERUM HUMAIN NORMAL. vieilli à + 4° c. (3 injections)

Fond lymphocytaire banal, sans composante sécrétoire.



SERUM HUMAIN NORMAL : (injection unique)

Composition presque exclusivement lymphocytaire normale.



RETICULOSE MALIGNE HUMAINE : (3 injections)

Frottis un peu nécrotique. Dominante lymphocytaire, quelques cellules plus jeunes hyperbasophiles.

CHAPITRE DEUXIEME

DONNEES THEORIQUES SUR L'ANTIGENICITE
DES TISSUS NORMAUX ET DU TISSU MELANIQUE.

CHAPITRE II

LES DONNEES THEORIQUES D'ORDRE GENERAL SUR L'ANTIGENICITE DU TISSU HUMAIN MELANIQUE

Il nous est malheureusement impossible d'apporter des faits d'une nécessaire précision scientifique. C'est donc un aveu d'ignorance qu'il convient de placer en exergue de ce chapitre. La littérature nous fournit peu de précisions réelles; notre expérimentation forcément limitée à un cas unique, bien que privilégié, ne peut que suggérer quelques hypothèses.

Voici, en effet, quels sont, à priori, les points principaux de discussion :

- La métastase utilisée, hétérologue pour le cobaye (condition essentielle de la mise en évidence de son antigénicité) est un tissu humain. Cette constatation banale est, cependant, importante. Dans notre type d'expérimentation du moins, nous avons l'impression d'une haute antigénicité d'un tissu d'une telle origine humaine pour le cobaye, antigénicité bien supérieure à celle d'un tissu provenant d'une autre espèce animale.

Il s'agit d'un tissu élaborateur de mélanine.

De ce fait, nous avons à discuter les propriétés antigéniques

- de la mélanine ;
- du système enzymatique qui en assure le métabolisme et qui, par sa structure protéique, est un antigène possible.

Il s'agit d'un tissu cancéreux né aux dépens de mélanocytes d'origine ectodermique, largement intriqués à une trame conjonctive d'origine mésodermique et contenus dans une masse lymphoïde (puisque'il s'agit d'une métastase ganglionnaire). D'autre part, la clinique nous apprend qu'un noevus même mélanique peut être une tumeur bénigne.

De ce fait, nous avons à discuter : si la malignité du noevus répond ou à l'élaboration de substances nouvelles que ne possède pas un noevus bénin quoique mélanique ou encore à des variations quantitatives notables de métabolites normaux

Si l'on admet l'apparition de substances nouvelles dans un noevus dégénéré, celles-ci pourraient avoir soit une action pharmacodynamique, soit une antigénicité nouvelle soit ces deux propriétés :

- l'hypothèse de substances douées d'une action pharmacodynamique est à envisager depuis la découverte et l'étude systématique des syndromes paranéoplasiques, et aussi depuis l'expérience réalisée en 1952 par H. THIERS et collaborateurs. Ces auteurs obtiennent chez le cobaye un syndrome de Pierre Marie, expérimental, en traitant cet animal par un broyat de tissu pulmonaire néoplasique (95-96)

- la deuxième hypothèse, celle de substances nouvelles, entraînant une antigénicité nouvelle, est étayée par l'apparition d'une protéine de type embryonnaire au cours de certains cancers, notamment des hépatomes de l'adulte

Telles sont donc les principales questions que l'on peut se poser sur le plan théorique, elles sont trop souvent sans solutions et on nous excusera donc d'exposer une trop schématique discussion de problèmes dont on commence seulement à soupçonner l'existence.

1° - ANTIGENICITE DU TISSU HUMAIN NORMAL

Dans le schéma expérimental que nous suivons, nous avons jusqu'ici l'impression qu'un tissu ou un sérum d'origine humaine suscite des réactions cytologiques beaucoup plus violentes dans le ganglion du cobaye que le sérum ou un tissu provenant d'un autre être de la série animale.

Cette agressivité cellulaire ne doit pas être confondue avec les autres aspects des réactions immunologiques: élaboration d'anticorps circulants, aptitude au choc anaphylactique. Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun renseignement sur ce point précis : la cytonocivité comparée pour le ganglion du cobaye de l'antigène en fonction de l'origine zoologique. (Les sérums pharmacologiquement toxiques comme les sérums d'anguilles étant bien évidemment hors de la question.)

2°- LA MELANINE EST-ELLE ANTIGENE ?

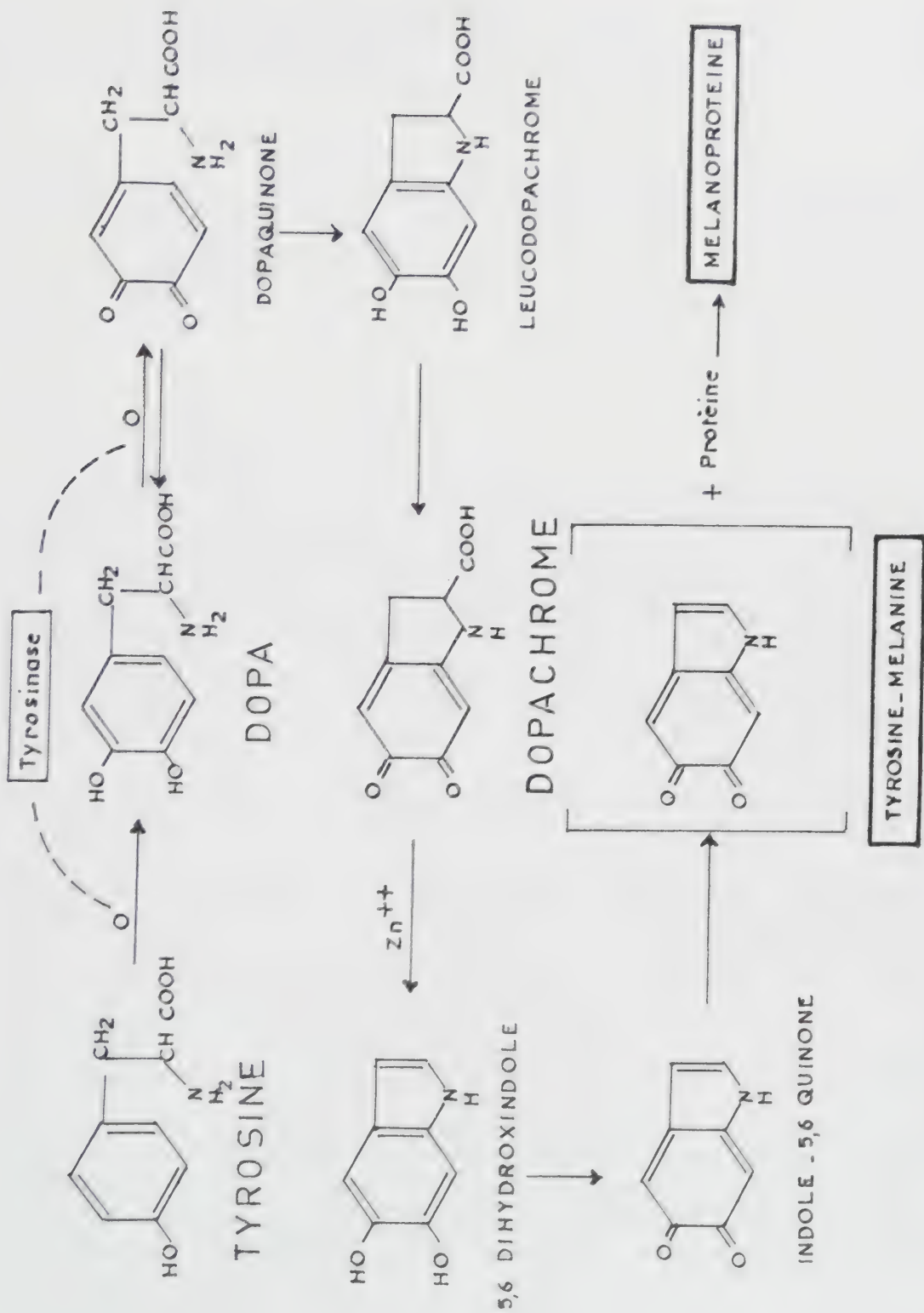
Sur le plan clinique, on connaît la valeur réelle dans le diagnostic de l'infection palustre de la réaction de HENRY à la Mélanine. Mais sur le plan immunologique, les réactions de HENRY à la Mélanine ou à l'Hemozofne ne font que mettre en évidence sans aucune spécificité des déséquilibres protéiques dans le sérum des paludéens. C'est ce que l'on admet actuellement (Cf. FASQUELLE et coll. *Eléments d'Immunologie générale*. Masson 1965 p. 182)

En fait, il est probable que l'on devrait distinguer la mélanine d'isolement chimique très poussé et la mélanine brute. Il est vraisemblable, en effet, que le Polymère mélanique naturel est lié au substrat protéique du grain mélanique. C'est-à-dire que l'on peut discuter s'il ne s'agirait pas d'un haptène; ceci, malgré l'opinion négative de l'immunologie classique.

2.1. Biosynthèse de la Mélanine

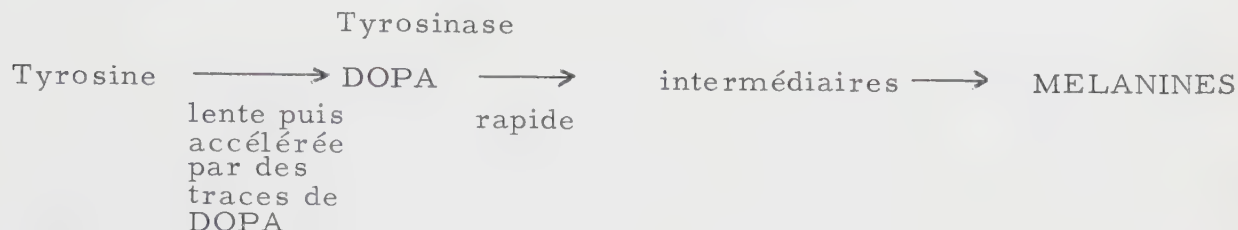
La biosynthèse de la mélanine à partir de la tyrosine selon la voie métabolique découverte par LERNER et FITZPATRICK (53) s'effectue "in vivo" dans une cellule spécialisée le Mélanocyte. Nous rappelons brièvement cette biosynthèse mélanique en empruntant à RAPER (71) son schéma très classique . (Schéma n° 1)

Biosynthèse de la Mélanine



SCHEMA 1

Ce schéma a été peu modifié jusqu'à maintenant. Cependant, en ce qui concerne la tyrosinase, LERNER et FITZPATRICK ont introduit une notion de vitesse de réaction.



2-2 . Structure de la mélanine

Après 50 années de recherches menées de front par les plus grandes équipes de biologistes, la structure de la mélanine n'est pas élucidée. Cela tient en grande partie aux propriétés chimiques de ce corps. En effet, la mélanine est, in vitro, chimiquement inerte ou peu réactive; très difficile à solubiliser. Contrairement aux autres polymères biologiques (acide nucléique, polysaccharides, protéines), les mélanines ne peuvent être hydrolysées par des méthodes chimiques douces ou par des enzymes spécifiques. L'emploi d'acides ou d'alcalis concentrés est nécessaire pour les dégrader.

Parmi les nombreuses hypothèses suscitées par cette structure mélanique, deux groupes de théories s'affrontent :

- 1 - la théorie défendue par NICOLAUS et ses collaborateurs (62, 66, 67) Elle repose sur des études analytiques très fines: dégradation des mélanines diverses par l'acide chlorhydrique et étude des produits obtenus. Les auteurs obtiennent un mélange d'acides pyrrol-dicarboxyliques, tricarboxyliques et tetracarboxyliques, et concluent : la mélanine est un polymère quinonine formé d'unités diverses liées entre elles par des liaisons différentes (théorie du poikilopolymère)
- 2 - la théorie de MASON et ses collaborateurs (57, 58) Par une approche non plus analytique mais "synthétique", suivant le schéma de RAPER de la tyrosine à la mélanine, ces auteurs concluent à une structure différente. C'est un polymère constitué d'un seul type de monomères (5, 6 dihydroxyindol) liés par un seul type de liaison

Du point de vue expérimental, chacune de ces théories repose sur de nombreux travaux sur des mélanines naturelles (sépiamélanine ou "synthétiques" (provenant de l'oxydation enzymatique de la DOPA).

Parmi ces travaux, nous pouvons citer les plus récents :

- Etude de l'acidité des COOH libres (8) ;
- Spectroscopie de résonance, étude du spin des électrons (61-90) ;
- Etude au moyen de composés marqués (43-56) ;
- Etude du spectre d'absorption au cours de la cinétique enzymatique(60).

Ces travaux, très poussés, ne permettent pas d'affirmer nettement l'une des théories, cependant, il semble que la polymérisation de plusieurs monomères différents soit plus fréquemment retrouvée.

C'est ainsi que, très récemment, HEMPEL (37) a étudié in vivo, la mélanogénèse du mélanome de la souris au moyen de DOPA marquée à la fois au ^{14}C (sur le cycle) et tritiée sur un H de la chaîne latérale. Il conclut à la formation de mélanines par la polymérisation de 3 monomères au moins: dopaquinone, indole 5-6 quinone, acide indole 5-6 carboxylique.

Ainsi, malgré des travaux considérables, la composition exacte de la mélanine n'est toujours pas élucidée. Par contre, ces dernières années, de grands progrès ont été faits sur les sites de formation de la mélanine "in vivo".

2-3. Sites de la mélanogénèse in vivo

On sait que la mélanine est élaborée dans des cellules spécialisées appelées par FITZPATRICK en 1953 (26) : les mélanocytes. Dès 1917, BLOCH (7) mit au point une réaction histochimique spécifique : la "DOPA réaction". Réaction qui consiste à faire incuber les coupes dans une solution tamponnée de DOPA. On observe le noircissement des mélanocytes c'est donc une réaction histoenzymologique puisqu'elle révèle non la mélanine mais la tyrosinase. Ces travaux furent repris par de nombreux auteurs au niveau du mélanocyte (27-52-53) . Puis les cytologistes ont découvert grâce à la microscopie électronique l'ultrastructure des cellules et les nombreux organites cellulaires différenciés; les biochimistes

simultanément ont essayé de séparer ces différents groupes d'organelles et de définir leur activité propre et leur fonction.

La mélanine élaborée dans le Mélanocyte se fixe sur des protéines selon un processus maintenant bien élucidé grâce au microscope électronique (21-68) . Schéma 2

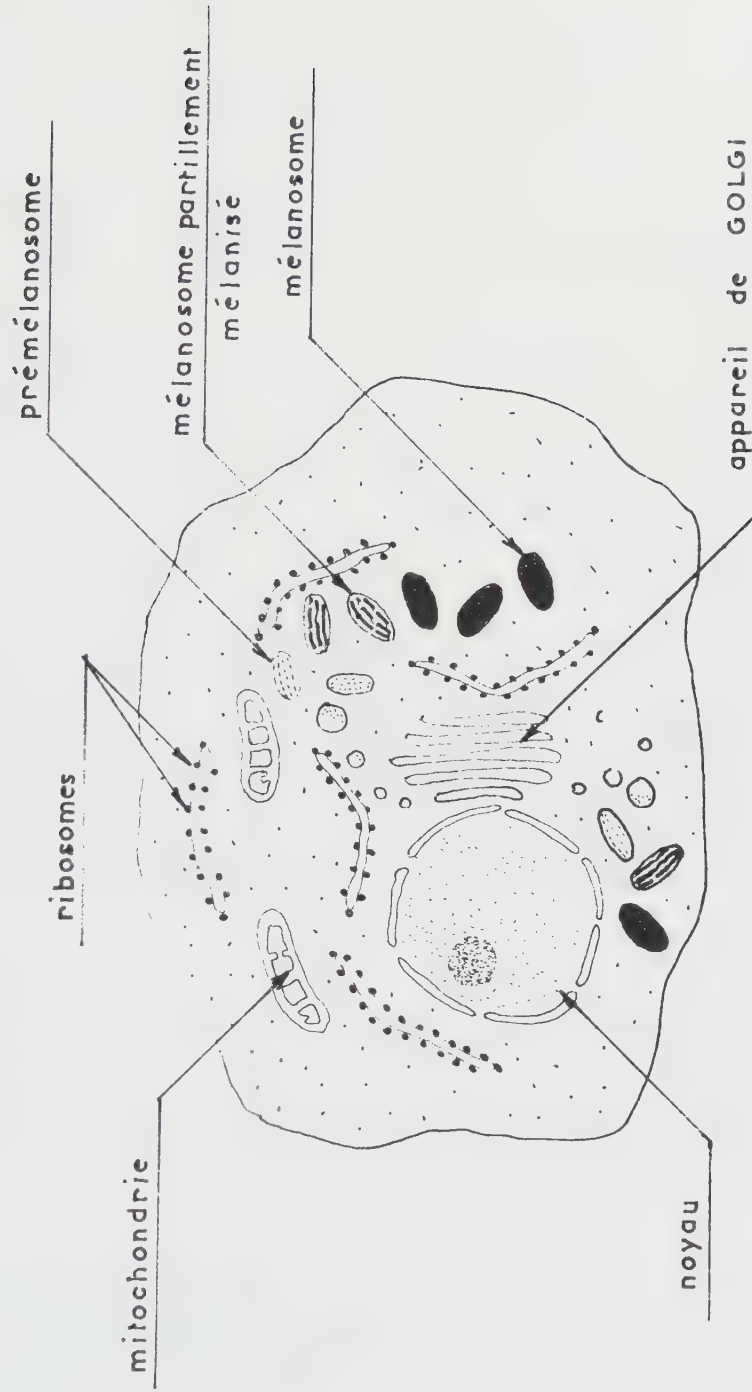
Le Mélanocyte adulte y apparaît comme une cellule de grande taille, pauvre en tonofilaments, ce qui la différencie du Kératinocyte voisin. Elle possède les organelles classiques : noyau avec un nucléole , mitochondries, système de Golgi, reticulum endoplasmique.

Il possède en plus, des organelles caractéristiques :

- vésicules de 500 Å dans la zone de l'appareil de Golgi.
- organites ovalaires de 0.7 x 0.3 microns : mélanosomes.
- grains de mélanine (0.7 x 0.3 microns) limités par une membrane unique, contenant une masse mélanique dense, d'aspect homogène, mais en fait formée d'une lame repliée sur elle-même et sur laquelle se fixent les grains mélaniques.

Ces trois organelles répondent aux trois stades de maturation du mélanosome :

Ultrastructure du mélanocyte (d'après SEIJI)



SCHEMA 2



1° - Stade de biosynthèse des protéines enzymatiques

Le système initial d'organelles est constitué par le Ribosome, par les membranes endoplasmiques, lisses et rugueuses, par le système de Golgi. Cet ensemble élabore :

d'une part , une vésicule arrondie de 0 05 microns environ, limitée par une membrane unique ;

d'autre part , plusieurs protéines de structure et enzymatiques, pré-curseurs de la tyrosinase

2° - Un deuxième stade : maturation des vésicules

Les molécules enzymatiques sont réparties en vacuoles qui s'entourent d'une membrane. Cela constitue ce que l'on appelle les "Vésicules Intermédiaires". Ces vésicules grandissent ; leur architecture interne se précise ; on voit apparaître une membrane interne repliée sur elle-même. Sur cette membrane, les molécules de tyrosinase s'alignent de façon ordonnée (prémélanosomes jeunes)

3° - Stade de biosynthèse de la Mélanine elle-même

Le prémélanosome, jeune et amélanique, se pigmente. L'oxydation des molécules de tyrosine par les molécules de tyrosinase, régulièrement ordonnées sur la membrane, entraîne l'apparition de grains de mélanine. Ils se disposent donc en alternance plus ou moins régulière sur la bande claire formée par la membrane interne. A ce stade (mélanosome jeune) le grain possède de la Mélanine, de la tyrosinase.

4° - Stade de maturité

Le grain mélanique est bourré de mélanine fixée sur les protéines enzymatiques et de structure. Cette fixation de la mélanine sur les sites actifs de la tyrosinase explique ce paradoxe : tanné par la mélanine, le mélanocyte n'a plus l'activité tyrosinasique des étapes précédentes

Ainsi, les équipes de cytologistes utilisant le microscope électronique, les techniques d'autoradiographie et l'histochimie enzymatique et les équipes de biochimistes séparant les organites cellulaires par ultracentrifugation avec gradient de densité ont pu vérifier les sites cellulaires de la mélanogénèse

- sites cellulaires de l'activité tyrosinasique (mélanosomes, membranes lisses et rugueuses, ribosomes) (82-83-84)
- sites cellulaires de l'incorporation de la DOPA (mélanosomes seulement) (83-94)

- apparition de DOPA protéine ou de DOPA peptide dans le mélanosome (92)

La mélanogénèse in vivo, telle que nous venons de la décrire, est admise par tous les auteurs. Cependant, ZELICKSON (103-104) travaillant sur les mélanomes de la souris aurait trouvé une synthèse mélanique dans le réticulum endoplasmique, avec transfert dans le corps de Golgi et finalement polymérisation de la mélanine dans le mélanosome et fixation sur les protéines. Ces travaux sont en contradiction avec la présence de DOPA uniquement dans les mélanosomes.

De toute manière, il semble admis que la mélanine dans le mélanosome, est fixée aux protéines de structure (59-60). Le polymère mélanique serait lié au niveau des groupements SH et NH₂ de la protéine. Ainsi cette mélanoprotéine pourrait, du fait de sa structure, être éventuellement antigénique. Cette hypothèse est démentie par nos observations : le mélanome vieilli et la mélanine de la chorofde de grenouille ont provoqué dans le ganglion du cobaye une réaction macrophagique spectaculaire mais pas de réaction plasmocytaire de type sécrétoire.

Ainsi il semble que nous pouvons affirmer que la mélanine n'est pas un antigène complet ; il est possible toutefois qu'elle se comporte comme un haptène. Dans tous les cas c'est une molécule susceptible de subir une macrophagie

CHAPITRE TROISIEME

ANTIGENICITE DU TISSU CANCEREUX EN GENERAL
ET DU MELANOME EN PARTICULIER

CHAPITRE III

Nous venons d'étudier l'antigénicité du tissu humain normal et celle de la mélanine.

Deux ordres de problèmes se posent maintenant :

- 1° - l'élaboration par les tissus néoplasiques de substances nouvelles décelées par leur antigénicité ou par leur activité pharmacologique.
 - 2° - dans le cadre particulier du mélanome, existe-t-il lors de la transformation d'un noevus bénin en tumeur maligne, des changements biochimiques notables au niveau des protéines, pouvant entraîner une certaine antigénicité de la tumeur ?
- Enfin, existe-t-il des preuves expérimentales, cliniques ou thérapeutiques de l'antigénicité d'un mélanome pour son hôte ?

I - ELABORATION PAR LE TISSU NEOPLASIQUE EN GENERAL DE SUBSTANCES INHABITUELLES EN POUVANT "ETRE EVENTUELLEMENT ANTIGENIQUES"

Nous abordons ici un ensemble de problèmes spécialement complexes : un trop petit nombre d'entre eux a reçu des solutions qui restent entachées d'une trop grande imprécision. Nous retiendrons les données suivantes qui peuvent avoir leur application dans la compréhension de notre sujet.

I. 1. La tumeur développée chez l'adulte élabore des substances dont les propriétés antigéniques sont celles de certains tissus foetaux

Ceci est connu depuis longtemps puisque dès 1932 certains auteurs avaient montré que des sérums anti-embryons de rat réagissent spécifiquement avec des tissus carcinomateux de l'homme, à l'exclusion de tout tissu humain normal. Puis, quelques années plus tard, mise en évidence, chez la souris, de composants antigéniques communs au foie foetal et à des néoplasmes d'origines diverses.

En 1962 ABELEV (1) et coll. découvrent dans le sérum de souris ayant un cancer du foie, deux globulines foetales $\alpha 1$ et $\beta 1$ séparées par leur mobilité électrophorétique. Très récemment, en 1967 et simultanément l'équipe d'ABELEV en U. R. S. S. et celle de URIEL (98) en France démontrent la spécificité de l'apparition de $\alpha 1$ foetoprotéine au cours des hépatomes humains; spécificité telle qu'après 3.500 dosages les auteurs proposent la recherche immunologique de cette protéine foetale comme un élément de diagnostic et un test de routine. En même temps, DRUET et BURTIN 1967 (22) montrent qu'il existe des antigènes communs au foie foetal et au cancer du rein de l'adulte.

GOLD et FREEDMAN (1965) (32) décrivent un antigène carcino-embryonnaire : les carcinomes du tube digestif de l'homme ont une communauté antigénique avec les cellules de la muqueuse digestive de l'embryon âgé de 2 à 6 mois.

Ces données sont vérifiées par BURTIN et coll. (1965) (15). Ils démontrent en plus des antigènes communs au cancer du sein humain et à la peau embryonnaire.

Enfin, SEDALLIAN et TRIAU (1968) (81) dans un article spécialement intéressant, étudient l'action des anti-sérums sur les cellules cancéreuses type EHRLICH de la souris, il est difficile d'obtenir des anti-sérums efficaces en partant de celles-ci, il est au contraire facile d'obtenir des anti-sérums cytolytiques ou cytotoxiques en partant de l'embryon.

FURUSAWA et coll. (28) décèle chez la souris des antigènes communs aux hématies embryonnaires et aux cellules de l'ascite cancéreuse d'EHRLICH.

Il n'existe à notre connaissance aucun travail concernant l'antigénicité des cellules mélaniques et celles de la crête neurale embryonnaire dont elles proviennent (73) .

TABLEAU 3

STRUCTURE ANTIGENIQUE DE LA SURFACE CELLULAIRE
(D'après le texte de SEDALLIAN et TRIAU) (9)

	CELLULE ADULTE	CELLULE CANCER EHRLICH	CELLULE EMBRYONNAIRE
Ag FORSSMAN	+	+	0
IsoAg de COMPTABILITE	80 % sont à la surface cellule	Réduction quanti- tative et même disparition	Discutés. Proba- blement apparition relativement tardive
Ag des groupes sanguins	Nombreux et au complet	Réduction relative d'Ag érythrocytai- re du type embryonnaire	Discutés, Absence ou apparition tardive
Ag organospécifiques	Mal connu, à l'intérieur de la cellule, non à la surface	Mal étudiés Forte diminution et même dispari- tion	?
Ag TUMORAL de Bayle et Davis Ag : T	0	++ Il semble que AgT prenne la place des Ag disparus	
Ag EMBRYONNAIRE Ag : E	0	?	+ AgE est peut-être peu différent de AgT

1.2. La surface de la cellule cancéreuse a une constitution antigénique différente de celle de la cellule adulte normale.

Cette donnée a été établie par de nombreux auteurs et nous emprunterons la très claire description de SEDALLIAN et TRIAU. Elle vaut pour la souris et la cellule ascitique cancéreuse d' EHRlich, elle a l'intérêt de montrer que la structure antigénique d'une cellule normale et d'une cellule néoplasique sont différentes dans un cas se prêtant à une étude très précise.

Voir tableau 3

Si depuis très longtemps les relations hôte-tumeur et les problèmes de l'antigénicité tumorale passionnent les biologistes, la relation tissu cancéreux-tissu embryonnaire semble d'étude plus récente. Les travaux expérimentaux de SEDALLIAN sur les Ag de la membrane cellulaire d'une part, et les rapports α foetoprotéine-carcinome hépatique de l'homme d'autre part apportent donc une perspective nouvelle dans l'étude des cancers

La découverte de l' α foetoprotéine dans le sérum des cancéreux est récente, mais on connaît depuis fort longtemps des syndromes cliniques curieux appelés "syndromes Paranéoplasiques" où le cancer semble agir à distance. Actuellement, on s'oriente pour certaines de ces observations, vers une sécrétion, par la tumeur, d'une substance nouvelle et inattendue.

1.3. Les syndromes paranéoplasiques

Jusqu'à présent, nous avons eu à faire à des données d'ordre biologiques, seules des réactions de laboratoire peuvent les étudier puisqu'elles ne comportent aucune expression clinique. Les syndromes paranéoplasiques enrichissent au contraire la séméiologie clinique. A l'inverse des anciennes idées, la symptomatologie cancéreuse ne s'explique pas seulement par la souffrance de l'organe lésé, par les métastases, les phénomènes hémorragiques et infectieux. Le néoplasme peut entraîner à distance des complexes symptomatiques qui évoluent dans son ombre, s'aggravant ou s'améliorant avec lui. Les syndromes paranéoplasiques sont actuellement à la mode et les observations s'en multiplient de façon probablement exagérée.

Nous n'avons pas à reprendre ici l'étude clinique de ces nombreux syndromes, nerveux, articulaires, dermatologiques (69), néphrologiques, hématologiques. Nous renvoyons aux rapports du XXXV^e Congrès français de Médecine (PARIS 1965) (51-54). Nous nous attarderons un peu plus sur les syndromes hormonaux d'étude systématique récente, mais nous voulons, dès maintenant, insister sur le point suivant.

La tumeur initiale est variée de nature et d'évolution ; le plus souvent, il n'y a pas un lien étroit entre la localisation de la tumeur et l'aspect du syndrome paranéoplasique. Tous ceux qui étudient ces syndromes sont frappés par l'extraordinaire prédominance du cancer bronchique à petites cellules. Par contre, on ne trouve à peu près jamais de syndromes paranéoplasiques liés à l'évolution d'un mélanome malin. Il n'en a pas été observé à la clinique Dermatologique. Dans la littérature nous n'avons pu en relever que 7 cas (4-10-30-31-42-70). Il s'agit presque toujours d'une association mélanome malin-dermatomyosite (5 cas sur 7) décrite la première fois en 1960 par GERTLER (31). Un cas décrit par GADRAT et coll. (30), associe à un mélanosarcome du foie, un syndrome cushinoïde.

Bien que rarissime dans le cas précis du mélanome, ces syndromes paranéoplasiques et notamment les syndromes hormonaux nous intéressent dans le cadre de cette étude car leur investigation poussée a permis de mettre en évidence des substances nouvelles d'activité hormonale. Constatation éminemment paradoxale puisque ces substances d'activité hormonale apparaissent dans un système cellulaire qui physiologiquement n'est pas endocrinien.

De très nombreuses sécrétions pseudohormonales ont été décrites, entraînant des syndromes cliniques particuliers, notamment :

- 1 - Sécrétion de substance à activité antidiurétique réalisant le syndrome de SCHWARTZ-BATTER, dont 70 cas environ ont été décrits. Cette substance antidiurétique a pu être mise en évidence et dosée (5-12-78-99).
- 2 - Elaboration par des cancers sans métastases osseuses d'une pseudohormone hypercalcémiante (17-63).
- 3 - Sécrétion d'ACTH ou d'une substance voisine entraînant un syndrome de CUSHING (plus d'une centaine de cas). Là aussi, l'activité ACTH a pu être dosée et une substance ACTH-like caractérisée par immunologie (14-41-50-56-89).
- 4 - Sécrétion par une tumeur non pancréatique d'une substance insulinoïde entraînant des hypoglycémies (55). Certains auteurs ont même dosé, dans des métastases hépatiques, des quantités importantes de glucagon et d'insuline (40).

- 5 - Sécrétion par des cancers bronchiques de FSH (29). En 1967, FAIMAN et COLWELE apportent un cas probant de sécrétion par une tumeur bronchique de 100 U/24 H de FSH avec démonstration radioimmuno-logique de FSH et de LH dans la tumeur à l'exception des métastases (24).
Enfin, description de maturites sexuelles précoces au cours de carcinomes hépatiques (45) .
- 6 - Caractérisation d'un facteur TSH dans un carcinome bronchique mais sans signes cliniques d'hyperthyroïdie (38).
- 7 - Encore plus récemment, certains auteurs ont remarqué un taux élevé d'hormone de croissance (HGH) dans le sérum des malades atteints d'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de PIERRE MARIE . Ce syndrome, décrit depuis longtemps, reste le type même de l'action à distance du cancer puisque l'exérèse de la tumeur bronchique entraîne spectaculairement la disparition de la douleur et la régression de l'hypertrophie des articulations digitales. Dans le travail de STEINER et coll., ceux-ci dosant l'HGH dans le sérum, trouvent un taux 4 à 10 fois supérieur à la normale, ce taux redescendant dès l'exérèse de la tumeur. Ils concluent à une sécrétion ectopique de l'hormone de croissance par la tumeur bronchique (88) .

Cette observation jette un jour nouveau sur l'expérience réalisée en 1952 par H. THIERS et ses collaborateurs qui avaient obtenu un syndrome de PIERRE MARIE expérimental chez un cobaye traité par des broyats de la tumeur bronchique d'un malade atteint d' OHP (95-96). Le professeur THIERS concluait ainsi : le cancer initial élabore une substance diffusible sans action locale ossifiante, mais agissant à distance pour provoquer d'une part, des lésions des os d'un aspect particulier d'autre part des lésions endocriennes et spécialement génitales moins spécifiques.

Ainsi les observations de sécrétions ectopiques d'hormones par des tumeurs sont nombreuses ; cette liste n'est pas limitative, et d'autres substances ectopiques sont recherchées et retrouvées : Mélanostimulating Hormone : (MSH) associée à l' ACTH ou même à d'autres substances : pseudogastrine (34), pseudo-parathormone, etc... (34-47).

Cette hormonogénèse ectopique n'est plus discutée actuellement. Il ne s'agit pas d'une captation de l'hormone circulante par la tumeur, comme on avait pu le penser. En effet, l'hypophysectomie ne diminue pas la

"sécrétion d' ACTH" par une tumeur bronchique. De plus, la glande véritable est le plus souvent atrophiée (hypoplasie des surrénales dans ces syndromes de "Cushing paranéoplasiques".

Par contre, s'agit-il d'hormone vraie ou d'une sécrétion de pseudo-hormone (hormonofde, hormone-like) très voisine ? Certains auteurs pensent avoir prouvé l'identité du corps sécrété avec l'hormone "vraie". Cependant, cette question est délicate car la constitution chimique de certaines hormones est incomplètement élucidée et les dosages sont souvent des dosages d'activités biologiques.

De toute manière, hormone vraie ou pseudohormone, il est légitime d'admettre l'apparition de substances nouvelles d'activité hormonale dans une tumeur. Ceci aux dépens d'un système cellulaire non endocrinien. Certains néoplasmes pourraient donc redifférencier l'organe aux dépens duquel ils se sont développés, par l'élaboration de substances nouvelles d'activité hormonale et d'antigénicité voisines des hormones physiologiques. La mosaïque antigénique s'enrichit donc d'un nouvel et inattendu élément.

II - ELABORATION PAR LE MELANOME DE SUBSTANCES POUVANT ETRE EVENTUELLEMENT ANTIGENIQUES ".

Ici se pose le problème :

- 1°) de l'apparition au cours de l'évolution maligne du noevus, de substances nouvelles. Il ne peut s'agir ici d'hormones polypeptidiques, nous avons vu la rareté des syndromes paranéoplasiques au cours du mélanome. Il pourrait s'agir d'enzymes nouveaux ou ayant une activité anormale.
- 2°) le problème des propriétés antigéniques spécifiques du mélanome.

II. 1. Différences biologiques entre mélanome et noevus mélanique banal.

Comment un noevus banal se transforme-t-il en mélanome Malin. C'est dans le but de découvrir sinon la cause de cette transformation, mais au moins des différences biologiques tangibles que de nombreux chercheurs ont comparé les activités enzymatiques des cellules pigmentées normales et pathologiques et tout d'abord les enzymes de la mélanogénèse.

a) Enzymes de la mélanogénèse :

Ces enzymes furent les premiers étudiés, malheureusement sans beaucoup de résultats. Dès 1952, FITZPATRICK et ses collaborateurs avaient trouvé un pouvoir tyrosinase plus élevé dans le noevocancer que dans un noevus bénin (25). Un peu plus tard, GRUPER employant la technique d'autoradiographie mesure l'activité tyrosinase d'un broyat de tissu suspect incubé avec de la tyrosine radioactive. Il obtient une différence sensible entre le noevus bénin (1,9 coups/minute) et le mélanome malin (1.860 coups/minute) (36). Ces données n'ont pas eu d'applications pratiques en clinique. Actuellement, on s'oriente plus vers des différences au niveau non de l'enzyme mais d'un des intermédiaires du métabolisme de la mélanine: la DOPA. En effet, ces dernières années, grâce à la finesse des techniques d'histoenzymologie, l'emploi des molécules marquées, on a pu mettre en évidence de grandes quantités de DOPA dans les hydrolysats de mélanosomes de la souris (92) et dans les mélanomes humains (23). Les mélanomes malins ont une "DOPA fluorescent reaction" beaucoup plus intense que les noevi ou les mélanocytes normaux. Cependant, cette fluorescence est variable pour les nodules métastatiques (23) .

Le diagnostic faisant appel aux cellules d'un tissu suspect est peu utilisable puisque la règle d'or en présence d'un noevus suspect est l'abstention de tout traumatisme, de toute biopsie. On a donc cherché à mettre en évidence dans le sérum, ou les urines, des signes de la dégénérescence. En fait, seuls se manifestent des signes de mélanogénèse accrue avec passage de DOPA et autres métabolites dans les urines (80-91) ou une activité antityrosinase du sérum (48).

De toute manière il ne faut pas oublier que la malignité du mélanome ne semble pas liée à sa capacité d'élaborer la mélanine. L'activité tyrosinase n'est pas probablement le trait le plus important du mélanosome. Cette activité existe " in vivo après irradiation UV ", dans le mélanocyte normal et le mélanocyte pathologique. On la retrouve même dans les mélanocytes des albinos (46), et on explique leur achromie par un défaut d'entrée de la L-tyrosine (46) dans le mélanocyte ou par la présence d'inhibiteurs retrouvés aussi dans les mélanomes malins amélanotiques (102) .

Ainsi depuis longtemps les recherches avaient été orientées sur les enzymes spécifiques de la mélanogénèse mais ce n'est que plus récemment qu'ont été étudiés de nombreux autres enzymes.

b) Adénosine triphosphatase (ATPase) et phosphatases

De nombreux auteurs ont mentionné ces activités dans les mélanocytes. Mais il ne semble pas qu'il y ait de différence entre l'ATPase du mélanocyte normal et du mélanocyte pathologique. Les auteurs se préoccupent surtout de déterminer si l' ATPase est vraiment localisée dans le mélanosome ou s'il provient des mitochondries non éliminées au cours des purifications (10-93). Il en est de même pour les phosphatases.

c) Peroxydase

Il existe une activité peroxydasique notable dans le mélanocyte mais elle semble la même dans les mélanocytes normaux et pathologiques (64) .

d) Isoenzymes de la lactico-déshydrogénase (LDH)

Il y aurait une différence dans la répartition des isoenzymes de LDH. Une étude sur la peau normale, les cellules basales carcinomateuses et le mélanome malin a montré une bande LDH 1 très importante dans le mélanome et absente dans la peau normale (64) .

e) Enzymes du métabolisme des sucres et du cycle de KREBS

Dans le cadre de leurs travaux sur l'enzymologie de la peau, ADACHI et ses collaborateurs (3) ont dosé dans les mélanocytes normaux ou pathologiques :

- tous les enzymes de la glycolyse
- quelques enzymes du cycle des Pentoses :
 - . Glucose 6 Phosphate déshydrogénase (G6-PD)
 - . 6 phosphogluconate déshydrogénase (6-PGD).
- quelques enzymes du cycle de KREBS :
 - . Isocitrique déshydrogénase
 - . Fumarase
 - . Malate déshydrogénase (MDH)
- trois enzymes clefs à la jonction du métabolisme des hydrates de carbone et des acides aminés :
 - . Glutamate déshydrogénase
 - . Alanine transaminase
 - . Aspartate transaminase
- un enzyme à la jonction du métabolisme des lipides et des hydrates de carbone :
 - . β hydroxybutyryl CoA déshydrogénase (β OHCoADH)

Leurs résultats sont consignés dans le tableau que nous reproduisons . (tableau IV).

TABLEAU 4

Activités enzymatiques dans les cellules pigmentées pathologiques

d'après Kenji Adachi-(3)

Enzymes	Epid.	Nævus	Mélanome	M/N
Hexokinase	0,3	0,3	2,9	x 10
G ₆ PDH	0,5	0,6	3,9	x 7
6PGDH	0,1	0,1	1,1	x 11
p. Glucoisomerase	12,0	19,0	130,0	x 7
p. Fructokinase	1,3	2,0	12,0	x 6
F. Aldolase	0,7	2,3	14,0	x 6
Triose isomerase	22,0	36,0	120,0	x 3
α Glycero p. DH ¹	0,1	0,1	1,8	x 18
Glyceraldehyde-3-p-DH	2,7	2,8	20,0	x 7
p. Glycerate Kinase	18,0	26,0	220,0	x 8
p. Glycerate mutase	11,0	12,0	40,0	x 3
Enolase	11,0	18,0	45,0	x 3
Pyruvate Kinase	14,0	16,0	96,0	x 6
LDH	20,0	18,0	130,0	x 7
ICDH	1,0	1,5	8,8	x 6
Fumarase	3,1	3,4	28,0	x 8
MDH	19,0	29,0	130,0	x 5
β OH CoA DH	0,7	1,3	7,0	x 5
Glutamate DH	0,5	0,7	0,4	x 0,6
Ala. trans	0,8	1,1	0	—
Asp. trans	2,2	2,8	9,7	x 3

* Activités enzymatiques exprimées en mole/kg de poids sec/heure.

On peut remarquer si on compare le mélanome au noevus :

- une augmentation de tous les enzymes glycolytiques : les activités enzymatiques sont multipliées par 3 , quelquefois par 7 (LDH) ou par 10 (Hexokinase) et même par 18 (α Glycérophosphate déshydrogénase).
- une augmentation des enzymes du cycle tricarboxylique et du métabolisme lipidique (β OH CoADH)
- une diminution de la glutamate déshydrogénase.
- une absence d'alanine transaminase. Ce fait est peut-être important : on connaît une diminution de cet enzyme dans le carcinome 256 de WALKER (HARDING et coll. 1964. Cancer Research 24 . 1318-1323)

Les mêmes auteurs ont comparé les enzymes de mélanomes malins mélanotique et amélanotique de la souris. Les moyennes arithmétiques de leurs nombreux dosages sont rassemblées dans le tableau V (cf. page suivante).

TABLEAU V

Activités enzymatiques* de Mélanomes
pigmentés et non pigmentés (souris - B16)
(d'après Adachi)

Durée de l'évolution du Mélanome →	Non Pigmenté		Pigmenté		Non P P
	2 semaines	3 semaines	2 semaines	3 semaines	
Enzymes - ↓					
Hexokinase	7	7,8	2,9	2,7	2,6
G6PDH	5,4	5,3	3,5	3,2	1,6
6PGDH	1,1	0,7	1,2	0,8	0,9
p-Glucosomerase	130	130	130	150	0,9
p-Fructokinase	22	18	10	9	2,1
F-Aldolase	15	14	14	12	1,1
Triose isomerase	120	150	120	120	1,1
α Glycero-p. DH.	3,2	2,9	1,8	1,5	1,9
Glyceraldehyde-3-p. DH	37	35	18	21	1,9
p-Glycerate kinase	240	200	220	160	1,2
p-Glycerate mutase	66	63	41	47	1,5
Enolase	46	44	42	46	1,0
Pyruvate kinase	100	100	80	100	1,1
LDH	130	120	130	100	1,0
ICDH	11	8,8	8,8	6,4	1,3
Fumarase	30	27	28	25	1,1
MDH	210	200	130	130	1,6
β-OH CoA DH	93	10	7	7,8	1,3
Glutamate DH	0,8	0,8	0,4	0,3	2,3
Ala. trans	0	0	0	0	—
Asp. trans	12	13	10	8,2	1,4
Tyrosinase	0	0	0,04	0,05	—

* Activités enzymatiques exprimées en mole / kg / poids / sec / heure.

De ces nombreux dosages enzymatiques sur des tumeurs ayant 1,2 à 3 semaines (ceci pour distinguer les différences dues aux phénomènes nécrotiques) les auteurs retiennent les différences suivantes :

- 1°- Le mélanome non pigmenté a une activité glycolytique très augmentée. Elle est le double de celle du mélanome pigmenté.
- 2°- Il ne possède aucune activité glutamate alanine transaminase.
- 3°- Comme on pouvait le penser, puisqu'il est amélanotique, il ne présente aucune activité tyrosine hydroxylase ni DOPA-oxydase, ceci vérifié par 3 méthodes différentes.

A notre avis, la différence des activités glycolytiques des deux tumeurs n'a aucune signification précise. En effet, les activités enzymatiques sont exprimées en mole/Kg/poids sec/heure. Or, la mélanine qui emplit le mélanosome est un corps très inerte qui le surcharge et pourrait intervenir dans le calcul de l'activité.

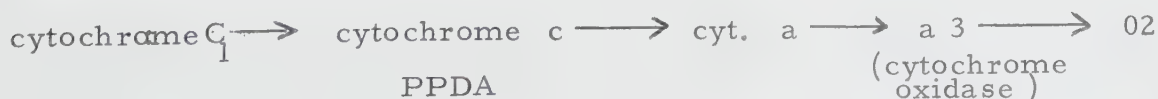
De toute manière, la caractéristique d'un mélanome mélanotique ou amélanotique est l'augmentation marquée des enzymes glycolytiques; témoin d'une glycolyse accrue, ce qui est un trait général des tumeurs malignes. Ce fait correspond à la précoce augmentation de chaleur émise par les noevi en dégénérescence et d'une manière générale à l'augmentation de chaleur produite par les tumeurs malignes et décelable par thermographie (35).

Quant à la diminution d'activité alanine-transaminase dans les mélanomes de la souris, elle reste très intéressante bien que n'ayant pas encore de confirmation et d'application en biologie humaine.

f) Enzymes de la chaîne respiratoire

L'intense activité des cellules cancéreuses a entraîné très vite des recherches sur la respiration cellulaire (WARBURG) (101).

On sait que la chaîne respiratoire est constituée d'une série de corps les "cytochromes". Ceux-ci passent alternativement de la forme réduite à la forme oxydée, gagnent donc, puis perdent un électron, ce qui évoque le cheminement des électrons le long d'une chaîne. Nous donnons une représentation ultra-simplifiée de la portion de la chaîne qui nous intéresse .



Il est très classique d'introduire dans le milieu un réducteur exogène, notamment la para-phénylènediamine (PPDA) qui agit au niveau du cytochrome *c* le faisant passer de l'état oxydé inactif, à la forme réduite active physiologiquement. Or, dès 1947-1948, GREENSTEIN (33) et d'autre chercheurs (13) démontraient que les tissus mélaniques cancéreux ont une réponse à la PPDA très particulière, différente des autres tumeurs. RILEY (76) reprenant ces travaux et mesurant la respiration de nombreuses tumeurs dans un appareil de Warburg est frappé par la faible respiration cellulaire des tumeurs mélaniques. Cette respiration est de plus, inhibée par les inhibiteurs de la tyrosinase (20). En ajoutant au milieu de la para-phénylènediamine il obtient une activité de la cytochrome-oxydase augmentée de 3.100 %. Cette réponse à la PPDA semble due à la coexistence dans la tumeur :

- d'un taux de cytochrome oxydase élevé ;
- d'une concentration élevée de cytochrome *c* .

Il y a donc tous les substrats et les constituants nécessaires à l'activité de la cytochrome-oxydase. Le blocage de la chaîne respiratoire serait donc au niveau du cytochrome *c* présent mais dans sa forme oxydée inutilisable.

Ceci peut être expliqué de plusieurs façons:

- 1°- peut-être le mélanome possède-t-il un équilibre d'oxydo-réduction particulier, tel que la plus grande partie du cytochrome *c* reste à l'état oxydé.
- 2°- le tissu mélanique qui polymérise les précurseurs mélaniques pourraient aussi induire une polymérisation du cytochrome *c* , le rendant inactif.
- 3°- il existe dans la mélanogénèse une réaction d'oxydo-réduction :



Cette Dopa-quinone est capable de capturer des électrons ou des atomes d'hydrogène, d'un donneur éventuel qui pourrait être le cytochrome *c* réduit.

D'autre part, RILEY (74) démontre que la para-phénylènediamine réagit in vitro avec la DOPA. Cette réaction qui consomme de l'oxygène s'accompagne de la formation de pigment. Cette expérience est à rapprocher d'un fait ancien curieux. La toxicité certaine, de fortes doses de PPDA chez l'homme est partiellement neutralisée par la présence d'un mélanome en évolution (75). De plus, de nombreuses para-phénylènediamines auraient des activités anti-tumorales.

Les relations entre la mélanogénèse (DOPA) et la chaîne respiratoire (cytochrome *c*) ne sont encore que des hypothèses spéculatives basées sur des travaux "in vitro". Cependant, il reste que le tissu mélani-

que cancéreux possède une respiration cellulaire plus faible que le tissu normal

Ainsi les différences trouvées au point de vue biochimique entre le noevus et le mélanome sont des différences quantitatives. Il n'y a pas d'apparition du moins dans l'état actuel de nos connaissances , de protéines enzymatiques nouvelles, éventuellement antigéniques.

II. 2. Antigénicité des mélanomes

C'est une notion ancienne puisque dès 1954 MASON (59) l'envisageait déjà sous l'angle thérapeutique. Depuis quelques auteurs se sont intéressés à l'antigénicité du mélanome de la souris (2) du hamster (18), le plus souvent dans le cadre de l'étude du rejet des greffons (77). Les travaux immunologiques expérimentaux sur le mélanome humain sont rares et nous n'avons pu relever qu'une seule expérimentation ayant le même point de départ que notre travail : "l'utilisation d'un broyat de mélanome malin humain" .

Il s'agit de SILBERBERG et ses collaborateurs (86) qui ont publié un travail récent très imposant sur l'antigénicité des mélanomes humains pour le lapin. Leur expérimentation porte sur 5 spécimens de tumeur (3 mélaniques, 2 amélaniques). Des lapins sont préparés soit par voie IV , soit par voie intrapéritonéale. Quelquefois l'immunisation IV est accompagnée d'injections sous cutanées d' Ag + adjuvant de Freund. Les auteurs utilisent une technique d'immunofluorescence pour étudier les effets sérologiques provoqués par l'injection de mélanomes ou de témoins (peau normale humaine, gamma globuline).

Les anticorps obtenus ne sont pas spécifiques et réagissent avec : le stroma du mélanome malin, le cytoplasme des cellules sanguines, le stroma des tubules rénaux (85), les parois de certains vaisseaux, etc. . .

On peut donc, avec SILBERBERG, se demander :

- 1° - Si la technique utilisée est assez fine et le lapin bien choisi pour cette étude.
- 2° - Si les Ag spécifiques sont assez abondants et actifs et s'ils ne sont pas masqués par les autres Ag puisque l'homogénat de tumeur est une mosaïque d'Ag.
- 3° - Et surtout si le mélanome possède bien des Ag spécifiques.

Ces données concordent assez bien avec nos observations personnelles. L'injection de mélanome frais entraînant chez le cobaye une réaction lymphoplasmocytaire de type sécrétoire, c'est-à-dire des modifications cytologiques considérées comme liées à une sécrétion d'Anticorps. Réaction peu différente d'ailleurs de celle provoquée par l'injection de sérum frais.

La même équipe étudiant aussi la répartition des gamma globulines, dans un mélanome malin (44), par immunofluorescence, ne retrouve jamais de gamma globulines dans la tumeur ni dans les nodules métastatiques ; ce qui leur suggère : " que l'organisme humain ne considère pas, au point de vue immunologique, le mélanome malin comme un corps étranger". Ces données sont en contradiction avec :

- 1° - Certaines données expérimentales (39-100) et notamment les travaux de BLAKEMORE et coll. (6) qui ont montré l'apparition d'anticorps dans le sérum des malades atteints de mélanomes et une montée de ces anticorps après injection des broyats de tumeurs.
- 2° - Certains faits cliniques : En effet, dans le cadre précis du mélanome malin certaines observations sont d'interprétation délicate. C'est une certitude pour tout clinicien qu'il n'est pas de pire cancer qu'un mélanome malin, son évolution est implacable et très rapide. Or, il existe des observations de survie prolongée, avec ou sans geste thérapeutique, et des rémissions spontanées de la tumeur initiale, sans que le malade soit mis à l'abri des métastases terminales (9-65-72-87-97)
- 3° - Certaines tentatives de traitement par réaction immunitaire. Très vite, les travaux expérimentaux sur l'immunologie des tumeurs ont suscité l'espoir d'une thérapeutique immunologique efficace. En ce qui concerne le mélanome, on retrouve peu de tentative d'immunothérapie et il nous semble intéressant de transcrire ici l'observation suivante (RUSSEL et coll. (79)).

Il s'agit d'un homme de 41 ans de race blanche, ayant un mélanome primitif de la plante du pied gauche, et des métastases avant l'excision de la tumeur mère. Une métastase localisée dans la moëlle épinière avait entraîné la perte de la sensibilité tactile et à la douleur, et une paralysie de la moitié inférieure du corps.

Un an avant son admission, le malade avait, sur conseil médical, réalisé un étranglement de nombreuses lésions situées aux extrémités, en enroulant un fil très serré, ce qui entraîna une atrophie " in situ". Ainsi le malade avait, sans le savoir, réalisé une technique employée chez les animaux porteurs d'une tumeur pour susciter une immunité contre celle-ci.

Au début de l'étude, le malade avait un titre d'anticorps sériques de 1/124. Préparation à partir de nodules métastatiques sous-cutanés, excisés, d'un autoantigène. Le malade reçut trois injections intra-musculaires de cet antigène. Cette "immunisation" entraîna une montée des anticorps sériques et parallèlement, l'apparition de rougeurs, de turgescences et diminution de taille de certaines métastases du dos. Par contre, d'autres nodules métastatiques continuèrent à se développer, comme auparavant.

Le titre élevé d'anti-corps permit de retirer au début de l'étude 500 ml. de sang et de séparer les fractions I, II et IV de COHN. L'étude de la cytotoxicité caractéristique de la fraction anticorps du sang a montré que l'injection de la fraction anticorps concentrée au niveau des

nodules entraînait une diminution de taille très rapide. Il y avait une nécrose liquide étendue et des pigmentations des noyaux avec, généralement, perte des détails cellulaires.

L'injection de globuline normale dans un nodule de contrôle n'entraîna aucune atteinte des cellules.

A un stade plus avancé de la maladie, les fractions I, II et IV de COHN furent de nouveau séparées à partir du sang total du malade. Leur injection dans une série de nodules entraîna la même diminution de taille mais de manière beaucoup plus rapide ; ce qui fut attribué à une augmentation importante du titre des auto-anticorps sériques.

Cette observation unique est très intéressante, elle montre que l'évolution d'un mélanome entraîne une sécrétion de globulines anticorps. Cependant, elle ne peut pas permettre d'affirmer une apparition d'anticorps spécifiques anti-mélanomes.

Voici donc quelques faits expérimentaux, cliniques, thérapeutiques, concernant spécialement l'antigénicité du mélanome. Ce sont des faits épars, des observations isolées, peu nombreuses, par rapport aux nombreux travaux consacrés à la mélanogénèse pathologique. Cependant, ces données nous permettent de penser :

- 1° - Le mélanome, comme la plupart des tumeurs, devient parfois, au cours de son évolution, antigénique pour son hôte.
- 2° - Le mélanome injecté à plusieurs reprises, entraîne une sécrétion accrue d'Anticorps. Cette sécrétion a été mise en évidence chez l'homme (observation précédente) et chez le lapin (apparition d'Ac sériques). Ceci corrobore donc nos propres travaux puisque la cytologie du ganglion du cobaye dénote une réaction plasmocytaire type sécrétoire objectivant une production accrue de globulines anticorps.

CONCLUSIONS

Nous avons injecté un broyat de mélanome humain, dans la semelle plantaire du cobaye, à trois reprises, et étudié la cytologie du ganglion inguinal.

La patte injectée réagit par un oedème chronique, avec ulcérations dorsales. La réinjection suscite un prurit local très violent.

Le ganglion satellite présente une réaction plasmocytaire sécrétoire, une réaction réticulaire et une macrophagie intense des grains mélaniques.

Au contraire, si la substance immunogène a vieilli au froid ($+ 4^{\circ}\text{C}$), elle suscite une réaction lymphocytaire banale. Les grains de mélanine sont dispersés et soustraits à la macrophagie.

Nous avons comparé ces résultats :

- à nos résultats obtenus par l'injection d'autres immunogènes ;
- aux données de la littérature concernant l'antigénicité du tissu néoplasique.

VU, le Doyen :

J. F. CIER

Le Président de la Thèse :

Professeur THIERS

VU et permis d'imprimer
LYON, le 4 Novembre 1968

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABELEV G. I , PEROVA S. D. , KHRAMKOVA N. I. , POSTNIKOVA Z. A. & IRLIN I S
 Production of embryonal α globuline by transplantable mouse hepatoma
 Transplantation 1963 - 1 - 178 .
- 2 - ABRAMOFF (P), CHINCHINIAN (H) & SAUNDERS (J. W.)
 Detection of antigenically distinctive components of mouse melanoma S 91 - J. Nat. Cancer Inst. 1959 - 22 - 919.
- 3 - ADACHI (Kenji).
 Enzyme activities in Mammalian pigment cells, in "Advances in Biology of the skin" - Vol. VIII -
 "The pigmentary system" 1966 (Ed. W. Montagna & Funan Hu Pergamon Press)
- 4 - ARUNDELL (F. D), WILKINSON (R. D.) & HASERICK (J. R.)
 Dermatomyositis and Malignant neoplasmas in adults. Arch. Derm 1960. 82 - 772 - 775.
- 5 - BARRACLOUGH (M. A.), JONES (J J), LEL (J.)
 Sécrétion d'une substance vasopressinogène - similaire chez les malades porteurs d'un cancer des bronches. C. R. de la Soc. d'Encrinologie. Séance du 24 Février 1965 - 5 - 7 ,
- 6 - BLAKEMORE (W S.) and McKENNA (J M.)
 Antibodies reactive with antigens derived from HeLa and J III in patients with malignancies Surgery 1962 - 52 - 213 .
- 7 - BLOCH (B) .
 Das problem der Pigmentbildung in der Haut - Arc. Derm Syphil - 1917 - 124 - 129 - 208.
- 8 - BLOIS (M. S), ZAHLAN (A. B.) and MALING (J. E.)
 Electron spin Resonance studies on melanin. Biophys. J. 1964, 4 471-490.

- 9 - BOYD (W.).
The spontaneous regression of cancer. I vol. 1966
(Ed. C. THOMAS Springfield - Illinois).
- 10- BRADSHAW (B.), WACHSTEIN (M.), SPENCE (J.) and ELLAS.
ATPase activity in melanocytes and epidermal cells of human
skin J. Histochem. Cytochem 1963. 11 465.
- 11- BRICAIRE (H), LUTON (J.P.), Melle LAURENT (M.).
Les syndromes de Cushing avec pigmentation. P. Médicale 1967
75 n° 55, P. 2821-23.
- 12- BRICAIRE (H.), SALTIEL (H.), HANOUNE (J.).
Le syndrome de Schwartz-Batter, P. Méd. 1967 - 75 n°1, p. 11.
- 13- BURK (D.), ALGIRE (G. H.), HESSELBACH (M. L.), FISHER (C. E.),
LEGALLAIS (F.)
Characterisation of tissue metabolism of transplanted mouse
melanomas by high oxidative response to paraphenylènediamine.
J. Nat. Cancer Inst. 1947 7 p. 425-429.
- 14- BURMEISTER (P.), BIANCHI (L.), KLIETMANN (W.) & TORHORST (J.)
Paraneoplastisches cushing-syndrom bei primären Leberkar-
zinom. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1968 - 93 n° 4 -
164-65.
- 15- BURTIN (P.), VON KLEIST (S.), RAPP (W.), LOISILLIER (F.),
BONATTI (A.), GRABAR (P.)
Autoanticorps chez les cancéreux. P. Méd. 1965 - 73 - n°46
2599-2603.
- 16- CABRÉ (J.).
Dermatomyosite aiguë au cours d'un mélanome mélanique
généralisé. Bull. Soc. Fr. Dermat. 1961 68 846-849.
- 17- CAREY (V. C. I.).
The incidence of hypercalcemia in association with broncho-
genic carcinoma. AM. Rev. Resp. Dis. 1966 93 n° 4 584-586.
- 18- CONN (J. H.), FAIN (W. R.)
Immunological studies with hamster melanoma. Surg. Forum
1960 10. 1.

- 19 - DUBUY (H. G.), WOODS (M. W.), BURCK (D.), LACKEY (M. D.)
Enzymatic activities of isolated amelanotic and melanotic granules of mouse melanoma and suggested relationship with mitochondrias.
J. Am. Cancer Inst. 1949 9 325-336.
- 20 - DEMOPOULOS (H. B.), GREWIN (M. A.), BAGDOYAN (H.).
Selective inhibition of growth and respiration of melanomas by tyrosinase inhibitors.
J. Nat. Cancer Inst. 1965 35 823-827.
- 21 - DROCHMANS (P).
Ultrastructure of melanines granules. Advances in Biology of skin. Vol. VIII : The pigmentary système (W. Montagna ed Pergamon Press. 1966)
- 22 - DRUET (P. H.), BURTIN (P.)
Europ. J Cancer. 1967 3 327
- 23 - FALCK (B.), JACOBSON (S), OLIVECRONA (H.), RORSMAN (H.)
Fluorescent DOPA reaction. Arch. of Derm 1966 94 363-369.
- 24 - FAIMAN CH.), COLWELL (J. A.), RYAN (R.), HERSMAN (J.),
SHIELDS (T. W)
Gonadotrophin secretion from a bronchogenic carcinoma.
New Engl. J. of Med. 1967 227 n° 26 1395-1399
- 25 - FITZPATRICK (T. B), LERNER (A. B), GRUPPER (C.)
La tyrosinase dans les cellules pigmentaires normales et pathologiques de la peau. Sa détection par les méthodes histochimiques et biochimiques
Bull. Soc. Fr Derm. 1954 61 n° 1 33-35
- 26 - FITZPATRICK (T. B.), LERNER (A. B.).
Terminology of pigment cells Science 1953 117 640
- 27 - FITZPATRICK (T. B.), KUKITA (A.).
Tyrosinase activity in vertebrate melanocytes. In "Pigment cell biology" (ed Gordon M, Academic Press. Inc. N. Y. 1959 489-524).
- 28 - FURUSAWA (M.), KOTANI (M), TAKEUCHI (M) ASAYAMA (S.)
Some Antigen similarities between mouse erythrocytes and Ehrlich ascites tumor cells Nature(London) 1965 207 1204

- 29 - FUSCO (F. D.), ROSEN (S. W.)
Gonadotrophin producing anaplastic large-cells carcinomas
of the lung.
New Engl. J. of MED 1961 275 507-515
- 30 - GADRAT (J.), RIBET (A.), SUDUCA (P.), PASCAL (J. P.)
Mme LEGUEVAGE.
Syndrome Cushingoïde au cours d'un mélanosarcome du foie.
Arch. des maladies de l'appareil Digestif et de la Nutrition.
1965 54 n° 11 1119-1124.
- 31 - GERTLER (W.).
Dermatomyositis bei metastasierendem melanom Derm;
Woschr 1961 143 442-443.
- 32 - GOLD (T. H.), FREEDMANN (S. O.)
Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive
system.
J. Exp Med. 1965 122 467.
- 33 - GREENSTEIN (J. P.)
Chemistry of melanomas. In "The biology of melanomes"
special publication of N. Y Acad. Sciences 1948 4 433-435.
- 34 - GREGORY (R. A.), GROSSMAN (M. I.), TRACY (H. J.), BENTLEY
(P. H.). Nature of the gastric secretagogue in Zollinger.-Ellison tu-
mours. The Lancet 1967 2 de° 7515- 543-
- 35 - GROS (A.), BASSET (A.), ALT (J.), VROUSSOS (C.)
La thermographie des mélanomes malins. Communication aux
journées nationales de Dermatologie. 3-5 Juin 1966
- 36 - GRUPPER (C.).
Les acquisitions biochimiques récentes dans le diagnostic dif-
férentiel entre noevus et mélanome
C. R. IX congrès des dermatologistes de langue française.
Lausanne 1956 143 .
- 37 - HEMPEL (K.).
Investigation of the structure of melanine in malignant mela-
nomas with ^3H and ^{14}C labelled at different positions.
Proceedings of the 6Th International Pigment Cell Conference
Sofia 1965.

- 38 - HENNEN (G.),
Characterization of a thyroid Stimulating Factor in the human cancer tissue. The J. of Clin. Endocr. and Metab. 1967 27 n° 5 610-614
- 39 - HIRAMOTO (R.), PRESSMAN (D.)
Immunohistochemical staining properties of human skin and some related tumors,
Cancer Res. 1957 17 1135.
- 40 - HUNGER (R.), LOCHNER (Jan de), EISENTRAUT (A. M.).
Identification of insuline and glucagon in Bronchogenic metastasis. J. Clin. Endocr. 1964 24 823-831.
- 41 - JARETT (L.), LACY (P. E.), KIPNIS (D. M.)
Characterisation by immunofluorescence of an ACTH-like substance in non pituitary tumors from patients with hyperadrenocorticism. J. Clin. Endocr. 1964 24 543.
- 42 - KATZ (A.), DIGBY (J. W.).
Malignant melanoma and dermatomyositis,
Canada. Med. Ass. J. 1965, 93 1367-1369
- 43 - KIRBY (G. W.), OGUNKUYA (L.).
Structure of melanine derived from : 3,4 Dihydroxy (^{14}C , ^3H)-phenyl alanine by oxydation with tyrosinase Chem. Commun 1965 21 546-547.
- 44 - KOPF (A. W.) SILBERBERG (I.), COOPER (N. S.).
Immunohistochemical study for malignant melanoma for the presence of γ globulines. J. Inv. Derm. 1966 47 n°2 83.
- 45 - KOSENOW (W.), FEIL (G.), Von TORNE (H.).
Maturité sexuelle précoce par carcinome primitif du foie. Syndrome hépatogénital. Monatsschrift für Kinderheilkunde. 1967 115 n° 1 37-46.
- 46 - KUGELMANN (T. P.), Van SCOTT (E. J.).
Tyrosinase activity in melanocytes of human albinos.
The J. of Inv Derm. 1961 37 N° 1 73-76.
- 47 - LAW (D. H.), LIDOLE (G. W.), SCOTT (H. W.), TAURER (S. D.).
Ectopic production of multiples hormones ACTH. MSH, and gastrine by a single malignant tumor. New Engl. J. of Med. 1965 273 292.

- 48 - LEGRAND (J. C.), GONNARD (P.), GRUPPER (C. H.).
Activité anti-tyrosinase du sérum des malades atteints de
mélanosomes malins. Etude à l'aide de l'appareil de Warburg.
Bull. Soc. Dermat. SYPHI. 1961 71 68 29.
- 49 - LEIL BOHN. ROTHENBORG, LDH patterns in verrucae vulgariae,
Basal Cell Carcinomas and Malignant Melanoma. J. Inv. Derm.
1967 48 n° 3 257.
- 50 - LEMO (F. C.), FINE (M. B.), GRASSO (S. G.), KINSEL (L. W.).
ACTH-like activity in a thymoma associated with gonadal
dysgenesis. J. Clin. Endocrin. 1966 26 1
- 51 - LEPRAT (J.).
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.
Rev. du Prat. 1965 15 2021-2028.
- 52 - LERNER (A. B.), FITZPATRICK (J. B.), CALKINS (E.), SUMMERSON
(W. H.).
Mammalian tyrosinase; preparation and properties. J. Biol.
Chem. 1949 178 185-195.
- 53 - LERNER (A. B.) and FITZPATRICK (J. B.).
Biochemistry of melanin formation. Physiol. Rev. 30 104 1950
- 54 - LINQUETTE (M.) et LEPRAT (J.).
Les Syndromes Paranéoplasiques. Rapports au XXX ème
Congrès Français de Médecine. Paris 1965. (Ed. Masson).
- 55 - MARKS (V.) & All.
Hypoglycaemia of non endocrine origin (non islet cells tumour)
Proc. Roy. Soc. Med. 1966 59 338-340.
- 56 - MARTIN-NOEL (P.), DENIS (B.), DESCHAMPS (J.), GRUNWALD (D.)
MICOUD (M.), MALLION (J. M.).
Hypercorticisme et cancer du poumon. A propos d'une obser-
vation. J. Méd. Lyon, 1968 n° 1136, p. 163-176.
- 57 - MASON (H. S.).
Comparative biochemistry of the phenolase complex. Adv. in
Enzymol. 1955 16, 105-184
- 58 - MASON (H. S.).
Structure of melanins. "Pigment cell biology". (Ed. GORDON)
Academic Press N. York p. 5463-581. 1959.

- 59 - MASON (H.S.), PETERSON (E. W.), FRISCHA and KARENS (M.).
Melanoma chemotherapy. I: some properties of antimelanin gamma-globulin. Cancer Res. 1954. 14 648.
- 60 - MASON (H. S.), PETERSON (E. W.)
Melanoproteins : I. Reaction between enzyme generated quinones and amino-acids. Biochem. Biophys. Acta 1965. 111 134-146.
- 61 - NEBERT (D.) and MASON (H. S.).
An electron spin resonance study of Neoplasms. Cancer Res. 1964. 23 833-840.
- 62 - NICOLAUS (R. A.).
Biogenesis of melanins. Rassegna di Med. Sperimentale 1962 9 1-32. Supp. 1.
- 63 - O'GRADY (A. S.), MORSE (L. J.), LEE (J. B.).
Carcinome rénal sécrétant l'hormone parathyroïdienne, associé à une hypercalcénine et une alcalose métabolique. Annal. of Internal , Med. 1965 63 5 858-868.
- 64 - MILTON (R.), OKUN.
Peroxydase activity in normal and neoplastic melanocytes J. inv. Derm. 1967. Vol. 48 n° 5 p. 461.
- 65 - PACK (G. T.), MILLER (T. R.).
Metastatic melanoma with indeterminate primary site - Reports of two instances of long term survival. J. A. M. A. 1961 41 p. 672-676.
- 66 - PIATELLI (M.), FATTORUSSO (E.), MAGNO (S.).
Isolation of pyrrole 2-3-4 tricarboxylic acid and pyrrole 2-3-4-5 tetracarboxylic acid from melanin oxydation products. C. R. Acca. Sci. Fis. Mat. Napoli 1962 29 168
- 67 - PIATELLI (M.) and NICOLAUS (R. A.)
The structure of melanin in sepia. Tetrahedron 1963 15 66-75.
- 68 - POIRIER (J.) et Mme NUNEZ-DISPOT (CH.).
Le mélanocyte : structure et Ultrastructure. P. Médic. 1968 76 n° 24 , p. 1179-1182.
- 69 - POLET (P.)
Les dermatoses réactionnelles révélatrices de cancers viscéraux latents. Thèse Lyon 1956 n° 88.

- 70 - QUILLEN (M P.), NORREL (H)
Late-onset Myopathy and melanotic malignant melanoma
Arch of Derm 1967 - Vol. 96 p 669-670.
- 71 - RAPER (H S)
The aerobic oxidase. *Physiol Rev* 1928 8 245-282.
- 72 - RAVINA (A.)
Considérations récentes sur les régressions spontanées des cancers. *P Méd* 1967 75 n°40 p 2005-2006
- 73 - RAWLES (M E)
Origin of melanophores and their role in development of colour pattern in vertebrates *Physiol Rev* 28 383-408
- 74 - RILEY (V)
A non enzymic synergetic oxidation between para-phenylenediamine and dopa-like substances in melanomas. *Proc Am Assoc. Cancer Res* 1955 2 41-42
- 75 - RILEY (V)
Protective effects of melanoma against the toxicity of para-phenylenediamine. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1957 2 p. 242.
- 76 - RILEY (V.)
Some enzymatic and metabolic characteristics of malignant pigmented tissues in "Progress in Biology of the skin" 1966 Vol 8 The pigmentary system p 581-619. (Ed. W Montagna Pergamon Press)
- 77 - ROSENBERG (S A.), ROSENBERG (J. C.)
In vivo and in vitro demonstration of tumor immunity to the transplanted melanoma hamsters. *Fed Proc.* 1961 20 154
- 78 - ROUMAGNOUX (J.), DURAND (J.), GHARIB (Cl)
Syndrome de Schwartz-Bartter avec manifestations neuropsychiques au cours de trois cancers anaplasiques du poumon
Lyon Méd 1968 n° 35 347-358
- 79 - RUSSEL (H.), WILSON (E. H.), BYERS (A. C.), SCHRAM, SHIELDS (W F.)
Host resistance to cancer. Studies in human tumor autoimmunity in "Conceptual advances in immunology and oncology" 1961, p. 521 Ed Harper and Row Hoeber Medical Division

- 80 - SCOTT (J. A)
3,4 DOPA excretion in patients with malignant melanoma.
1962, Lancet 2 861
- 81 - SEDALLIAN (J. P.), TRIAU (R).
Principes d'une immunothérapie anticancéreuse à partir d'ex-
traits embryonnaires. Lyon Médical, 1968 220 n° 29, p. 101-124
- 82 - SEIJI (M.), FITZPATRICK (T. B.), BIRBECK (M. S. C.).
The melanosome : a ~~distinctive~~ subcellular particle of mamma-
lion tyrosinase and the site of melanogenesis.
J. Invest. Derm. 1961 26 , 243-252.
- 83 - SEIJI (M.), SADA O Iwashita , Intracellular localization of tyrosi-
nase and site of melanin formation in melanocytes
J. of Inv Derm. 1965 45 n°5 , p. 305-314.
- 84 - SEIJI (M), SHIMAO (K.), FITZPATRICK (T. B), BIRBECK (M. S. C.)
The site of biosynthesis of mammalian tyrosinase.
J Invest Derm 1961 37 359-368.
- 85 - SILBERBERG (I), KOPF (A. W.), SASAGAWA (S.), MORRILL(S. D.)
Localisation in the kidney of antibody to human skin and mali-
gnant melanoma.
J. Invest Derm 1966 47 n° 2 99-106
- 86 - SILBERBERG (M. D.), KOPF (M. D.), COOPER (S.).
Studies on the antigenicity of human malignant melanoma for
rabbits
J. Invest. Derm. 1966 47 , n°2, p 87.
- 87 - SMITH (J. L), STEHLIN (J. S)
Spontaneous regression of primary malignant melanomas with
regional metastases. Cancer 1965 18 1399-1415
- 88 - STEINER
Ectopic growth hormone production and osteoarthropathy in
carcinoma of the bronchus. Lancet 1968 1 783-785.
- 89 - STROTT (CH. A.), NUGENT (CH. A.), TYLER (F. H.).
Cushing's syndrom caused by bronchial adenomas
Amer J. Med. 1968 44 n°1 97-102

- 90 - SWAN (G A) .
Chemical structure of melanins.
Ann. N Y Acad Sci. 1963 100 1005-1016.
- 91 - TAKAHASHI (H), FITZPATRICK (T).
Quantitative determination of DOPA ; its application to measurement of DOPA in urine and in the assay of tyrosinase in serum.
J. Inv Derm. 1964 n° 1, p. 161-165.
- 92 - TAKAHASHI (H), FITZPATRICK (T).
Large amounts of DOPA in the hydrolysate of melanosoms from Harding-Passey mouse melanoma.
Nature 1966 209 888-890.
- 93 - TAKAHASHI (H), NAKAI
Electron microscopy study of ATPase activity in malignant melanoma cells of the syrian golden hamster.
J. Inv Derm. 1965 44 265-271.
- 94 - TAKAHASHI (H), NAKAI, SHUBIK (P).
Electron microscopic radioautography . The melanosome site of melanogenesis in neoplastic melanocytes.
J. Inv Derm. 1964 43 267-269
- 95 - THIERS (H.), BERARD, PLAUCHU, HAOUR , POTTON
Etude histologique des Dystrophies des os, des parties molles et du système génital du jeune cobaye traité par les extraits d'un cancer bronchiolaire provocateur chez l'homme d'une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie
Revue du Rhumatisme et des Maladies ostéoarticulaires, 19ème année 1952 n° 6 p. 531-539.
- 96 - THIERS (H), BERARD, PLAUCHU, HAOUR, POTTON .
Dystrophies de natures diverses chez le cobaye.
Revue du Rhumatisme, 18ème année. 1951 n° 6 p. 295.
- 97 - TODD (D. W.), FARROW (G M), WINKELMANN (R. K.), PAYNE(W S).
Spontaneous regression of malignant melanoma.
Mayo Clinic Proc. 1966 41 p. 672-676.
- 98 - URIEL (J.), Melle de NECHAUD (B), Mme STANISLAWSKI ,
BIRENCWAJG, MASSEYEFF (R), LEBLANC(L.), QUENUM (C.),

LOISILLIER (F.), GRABAR (P.)

Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques.

P. Méd. 1968 76 n° 28 p. 1415-1417

99 - UTIGER (R. D.) coll

Inappropriate antidiuresis and carcinoma of the lung

Detection of arginine-vasopressin in tumor extracts by immunoassay.

J. Clin. Endocr 1966 26 p. 970

100 - VIAL (A. B.), CALLAMAN (W.)

The effect of some tagged antibodies on human melanoblastoma. Cancer 1957 10 999.

101 - WARBURG (O.)

The metabolism of tumors (translated by Frank Dickens)

London Ed. Constable and Co Ltd 1930

102 - ZDYBEK-SATOH (G. J.)

Tyrosinase inhibitor in fortner's amelanotic and melanotic malignant melanoma.

J. Inv. Derm 1957 48 n° 4 p. 301-303

103 - ZELICKSON (A. S.), HIRSCH (H. M.), HARTMANN (F.)

Localisation of melanic synthesis.

J. Inv. Derm. 1965 45 n° 66 p. 458

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : TECHNIQUE EXPERIMENTALE ET RESULTATS	3
A- Technique expérimentale	4
B- Résultats	7
Conclusion	11
CHAPITRE II : DONNEES THEORIQUES SUR L'ANTIGENICITE DES TISSUS NORMAUX ET DU TISSU MELANIQUE	13
1°) Antigénicité du tissu humain normal.....	16
2°) La mélanine est-elle antigène ?	16
2-1 : Biosynthèse de la mélanine	16
2-2 : Structure de la mélanine	18
2-3 : Sites de la mélanogénèse	19
CHAPITRE III : ANTIGENICITE DU TISSU CANCEREUX EN GENERAL ET DU MELANOME EN PARTICULIER	24
1°) Apparition de substances nouvelles dans un tissu néoplasique	25
1-1 : Elaboration de protéines foetales	26
1-2 : Antigènes de la surface de la cellule.....	28
1-3 : Syndromes paranéoplasiques	28
2°) Apparition de substances nouvelles dans le mélanome	32
2-1 : Différences biologiques entre mélanome et naevus banal	32
2-2 : Antigénicité des mélanomes	41
CONCLUSIONS	44
BIBLIOGRAPHIE	45

